

doi : 10.52485/19986173_2021_1_32

УДК 616.895.87-07-08

^{1,2} Озорнин А.С., ³ Говорин Н.В., ¹ Сахаров А.В., ¹ Дутова А.А., ¹ Емельянов А.С.**НЕКОТОРЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ
У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ**¹ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а;*² *Государственное казенное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского», 672000, г. Чита, Окружной проезд, 3;*³ *Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации, 103265, г. Москва, ул. Охотный ряд, 1***Цель исследования:** изучение полиморфных вариантов генов rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении, проживающих на территории Забайкальского края.**Материал и методы.** Было обследовано 212 пациентов с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (Шифр по МКБ 10 F 20.09)». Все обследованные – представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края. Средний возраст больных составил 27±6 лет. Для формирования контрольной группы было обследовано 152 человека, которые по возрасту, полу, социальной принадлежности были сопоставимы с группой больных. Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови. Изучение rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) проводили методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени.**Результаты.** Обнаружено, что у больных с первым эпизодом шизофрении, проживающих на территории Забайкальского края, в 1,3 чаще раза встречался генотип G/G SNP rs670 (APOA1-75 G/A) и в 1,6 раз чаще регистрировались носители гетерозиготного генотипа C/G APOC3 C323G (rs5128). При этом шанс развития шизофрении у носителей генотипа G/G SNP rs670 (APOA1-75 G/A) составил 1,80, а у носителей генотипа C/G APOC3 C323G (rs5128) – 2,05. Гетерозиготный генотип Leu/Pro SNP APOE (Leu28Pro, rs769452) у больных шизофренией встречался в 3,8 раза реже, а частота регистрации минорного аллеля – в 4,6 раза реже по сравнению с группой контроля. При изучении SNPrs5742904 (APOB R3500Q) у больных шизофренией и в контрольной группе были обнаружены только носители нормальной гомозиготы G/G.**Заключение.** У больных шизофренией, проживающих на территории Забайкальского края, частота встречаемости генотипов генов аполипопротеинов отличается от здоровых людей. Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов аполипопротеинов с метаболическими нарушениями у пациентов с шизофренией необходимы дальнейшие исследования.**Ключевые слова:** шизофрения, первый эпизод, генетический полиморфизм, rs670, rs5128, rs769452.^{1,2} Ozornin A.S., ³ Govorin N.V., ¹ Sakharov A.V., ¹ Dutova A.A., ¹ Emelyanov A.S.**SOME POLYMORPHIC VARIANTS OF APOLIPOPROTEIN GENES IN PATIENTS WITH
THE FIRST EPISODE OF PARANOID SCHIZOPHRENIA**¹ *Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000;*² *V. Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital, 3 Okružnoi proezd, Chita, Russia, 672000;*³ *State Duma Of The Federal Assembly Of The Russian Federation, 1 Okhotny ryad, Moscow, Russia, 103265***Research objective:** to study polymorphic variants of the rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) genes in patients with the first episode of paranoid schizophrenia living in the Trans-Baikal Territory.**Material and methods.** 212 patients with the diagnosis «Paranoid schizophrenia, follow-up period less than a year (ICD code 10 F 20.09)» were examined. The patients were Caucasian race and lived in the Trans-Baikal Territory. The average age of patients was 27±6 years. To form a control group, 152 people were examined, who were comparable in age, gender, and social affiliation with the group of patients. Human genomic DNA

was isolated from whole blood leukocytes. rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) were studied by real-time polymerase chain reaction.

Results. It was found that patients with the first episode of schizophrenia living in the territory of the Trans-Baikal Territory were 1,3 times more likely to have the genotype G/G SNP rs670 (APOA1-75 G/A) and 1,6 times more likely to have carriers of the heterozygous genotype C/G APOC3 C323G (rs5128). At the same time, the chance of developing schizophrenia in carriers of the G/G SNP rs670 genotype (APOA1-75 G/A) was 1,80, and in carriers of the C/G APOC3 C323G genotype (rs5128) – 2,05. The heterozygous genotype of Leu/Pro SNP APOE (Leu28Pro, rs769425) in patients with schizophrenia was 3,8 times less common, and the frequency of registration of the minor allele was 4,6 times less frequent than in the control group. In the study of SNP rs5742904 (APOB R3500Q) in patients with schizophrenia and in the control group, only carriers of the normal G/G homozygote were found.

Conclusion. In patients with schizophrenia living in the Trans-Baikal Territory, the frequency of occurrence of apolipoprotein gene genotypes differs from healthy people. To study the association of polymorphic variants of apolipoprotein genes with metabolic disorders in patients with schizophrenia, further studies are needed.

Keywords: schizophrenia, first episode, genetic polymorphism, rs670, rs5128, rs769452.

Метаболический синдром, который диагностируется у больных шизофренией почти в 40% случаев, не только негативно сказывается на качестве жизни, но и сокращает ее продолжительность [1]. При этом одной из главных причин развития метаболического синдрома является антипсихотическая терапия, проводимая, главным образом антипсихотиками второго поколения [2]. Однако, известно, что изменения в углеводном и липидном обменах диагностируются у больных, впервые заболевших шизофренией, еще до начала использования нейролептиков [3]. В настоящее время предполагаются общие пути наследования шизофрении и возникающих при этом заболевании метаболических нарушений. Так Н. Liu et al. (2020) выделили некоторые гены-кандидаты, которые являются ответственными за кардиометаболические расстройства у больных шизофренией [4].

В последние десятилетия проводились исследования, касающиеся патофизиологической роли аполипопротеинов при шизофрении. Аполипопротеины – белковые составляющие липопротеинов, которые отвечают за транспорт липидов крови. При этом установлены неоднозначные изменения в содержании аполипопротеинов в крови у больных шизофренией: так, одни исследователи сообщили о повышении аполипопротеина Е, а другие – о его снижении. Также были получены противоречивые результаты в отношении величины аполипопротеина А у пациентов с диагнозом шизофрения [5]. Считается, что изменения количества и соотношения аполипопротеинов в плазме крови отрицательно сказывается на транспорте холестерина, который, являясь важным компонентом клеточных плазматических мембран, не только определяет их текучесть и проницаемость, но и создает условия для нормальной нейрональной передачи.

Учитывая выше изложенное, мы предприняли попытку изучить некоторые полиморфизмы генов аполипопротеинов у пациентов с шизофренией: SNPrs670 (APOA1-75 G/A) и rs5128 (APOC3 C3238G), расположенные в 11 хромосоме; rs769452 (APOE Leu28Pro) и rs5742904 (APOB R3500Q) – в 19 и 2 хромосомах соответственно. Указанные полиморфные варианты генов ассоциированы с содержанием в крови холестерина, липопротеидов высокой, низкой, очень низкой плотности, развитием атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии в общей популяции. У больных шизофренией эти полиморфизмы генов либо не исследовались, либо изучены недостаточно.

Цель исследования: изучение полиморфных вариантов генов rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOE Leu28Pro), rs5742904 (APOB R3500Q) у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении, проживающих на территории Забайкальского края.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» с 2016 по 2020 годы. Были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации»,

утвержденные Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года. Перед началом исследования было получено одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 76 от 22.01.2016). Все обследованные лица дали добровольное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Было обследовано 212 пациентов (110 мужчин и 112 женщин, средний возраст 27 ± 6 лет), находившихся на лечении в клинике первого психотического эпизода с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (Шифр по МКБ 10 F 20.09)». Все пациенты – представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края.

Для формирования контрольной группы было обследовано 152 человека, которые по возрасту, полу, социальной принадлежности были сопоставимы с группой больных.

Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского 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» по инструкции производителя. Генетические полиморфизмы изучали методом полимеразно-цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора «ДТ 96». Для анализа SNPrs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOELeu28Pro) применяли реагенты НПФ «Литех» (г. Москва), а для SNPrs5742904 (APOBR3500Q) – реагенты ООО «ТестГен» (г. Ульяновск).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для определения популяционного равновесия частот исследуемых генотипов применяли закон Харди-Вайнберга. При сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение. При проведении молекулярно-генетического исследования в группах больных и контроля были получены генотипы в гомо- и гетерозиготных состояниях для SNPrs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOELeu28Pro). При изучении SNPrs5742904 (APOBR3500Q) у больных шизофренией и в контрольной группе были обнаружены только генотипы G/G, в связи с чем дальнейший анализ этого генетического полиморфизма не осуществлялся.

Установлено, что у пациентов и представителей контрольной группы распределение наблюдаемых и ожидаемых частот для rs670 (APOA1-75 G/A), rs5128 (APOC3 C3238G), rs769452 (APOELeu28Pro) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Соответствие генотипов SNPDBH (rs1611115), HTR2A(rs7997012), APOA1-75 G/A (rs670), C323G в гене APOC 3 (rs5128), Leu28Pro в гене APOErs769425 равновесию Харди-Вайнберга

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
APOA1-75 G/A (rs670)					
F 20.09, n = 212	G/G	0,637	0,627	0,022	0,883
	G/A	0,311	0,330		
	A/A	0,052	0,043		
Контроль, n = 152	G/G	0,507	0,50	0,145	0,703
	G/A	0,401	0,414		
	A/A	0,092	0,086		
C323G в гене APOC 3 (rs5128)					
F 20.09, n = 212	C/C	0,598	0,601	0,054	0,974
	C/G	0,355	0,349		
	G/G	0,047	0,051		

Контроль, n = 152	C/C	0,710	0,753	0,295	0,864
	C/G	0,257	0,229		
	G/G	0,033	0,017		
Leu28Pro в гене APOErs769425					
F 20.09, n = 212	Leu/Leu	0,985	0,981	1,593	0,451
	Leu/Pro	0,010	0,018		
	Pro/Pro	0,005	0,001		
Контроль, n = 152	Leu/Leu	0,908	0,910	0,319	0,853
	Leu/Pro	0,092	0,088		
	Pro/Pro	0	0,002		

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

Обнаружено, что распределение полиморфных вариантов rs670 (APOA1-75 G/A) тестируемых групп существенно отличалось. Среди пациентов аллель G встречался с частотой 0,792 – в 1,2 раза чаще, а минорный аллель A – 1,4 раза реже по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=4,301$; p=0,03). Генотип G/G встречался в 1,3 раза чаще в группе больных шизофренией, в то время как генотипы A/A и G/A чаще регистрировались среди здоровых добровольцев (в 1,8 и 1,3 раза соответственно) ($\chi^2=7,836$; p=0,03). Исходя из полученных данных, шанс развития шизофрении повышается у носителей мажорного аллеля G (OR=1,66 [CI95%: 1,03-2,68]) и гомозиготного варианта G/G (OR=1,80 [CI95%: 1,18-2,75]) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей SNP APOA1-75 G/A (rs670)
в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	χ^2	p	OR(95%CI)
G/G	0,637	0,507	7,836	0,03	1,80 (1,18-2,75)
G/A	0,311	0,401			0,64 (0,41-0,98)
A/A	0,052	0,092			0,54 (0,24-1,22)
G	0,792	0,700	4,301	0,03	1,66 (1,03-2,68)
A	0,208	0,300			0,60 (0,37-0,98)

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

Частота генотипов и аллелей C323G в гене APOC 3 (rs5128) представлена в таблице 3. Выявлено, что мажорный аллель C в 1,1 раза реже, а минорный аллель G в 1,6 раз чаще выявлялись среди пациентов ($\chi^2=4,64$; p=0,03) (табл. 3). В группе больных в 1,2 раза реже регистрировались гомозиготные варианты C/C, и чаще обнаруживались варианты C/G и G/G по сравнению с группой контроля (в 1,6 и 1,8 раз соответственно) ($\chi^2=9,12$; p=0,01) (табл. 3). Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: C/C – 76,3%, C/G – 21,1%, G/G – 2,6% ($\chi^2=9,12$; p=0,01) (табл. 3). Полученные данные показывают, что вероятность развития шизофрении выше у носителей минорного аллеля G (OR=1,93 [CI95%: 1,05-3,52]) и гетерозиготного варианта C/G (OR=2,05 [CI95%: 1,27-3,32]) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение частот генотипов и аллелей SNP C323G в гене APOC 3 (rs5128)
в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	χ^2	p	OR(95%CI)
C/C	0,618	0,763	9,12	0,01	0,46 (0,29-0,74)
C/G	0,335	0,211			2,05 (1,27-3,32)
G/G	0,047	0,026			1,83 (0,56-5,95)
C	0,776	0,864	4,64	0,03	0,52 (0,28-0,95)

G	0,224	0,136			1,93 (1,05-3,52)
---	-------	-------	--	--	------------------

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

При изучении rs769452 (APOELeu28Pro) обнаружено, что среди больных в 4,6 раза реже выявлялись носители минорного аллеля Pro ($\chi^2=4,92$; p=0,03) (табл. 4). Среди пациентов преобладали гомозиготные варианты Leu/Leu, носители гетерозигот Leu/Pro регистрировались в 3,8 раза реже (0,014), гомозиготный вариант Pro/Pro – с частотой 0,010, тогда как в группе контроля носители генотипов Pro/Pro не обнаруживались ($\chi^2=15,05$; p=0,001) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнение частот генотипов и аллелей SNPAPOE (Leu28Pro, rs769425)
в исследуемой и контрольной группах

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

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

В точке SNP APOE (Leu28Pro) шанс развития заболевания у носителей генотипа Leu/Leu равен 7,07 [CI95%: 1,99-25,05], для носителей генотипа Leu/Pro – 0,09 [CI95%: 0,02-0,42]; для лиц, имеющих мажорный аллель, составляет 5,07 [CI95%: 1,04-24,75], для резидентов, несущих мутантный аллель – 0,20 [CI95%: 0,04-0,96].

Ранее при изучении полиморфных вариантов генов APOA1 и APOC3 нами не было обнаружено различий распределения генотипов между больными шизофренией и здоровыми лицами, что, вероятно, было связано с малой мощностью выборки [6]. При увеличении числа больных и здоровых людей в выборке мы выявили, что частоты встречаемости генотипов и аллелей в группе больных и группе контроля отличаются: у пациентов с шизофренией носители минорного аллеля A SNPrs670 (APOA1-75 G/A) регистрировались в 1,4 раза реже, чем у участников контрольной группы; частота носителей генотипа C/GSNP C323G в гене APOC 3 (rs5128) у пациентов была в 1,6 раза чаще по сравнению со здоровыми добровольцами; среди больных и здоровых людей преобладали носители нормальных гомозигот Leu/Leu SNP APOE (Leu28Pro, rs769425), при этом в группе больных носители гетерозигот Leu/Pro регистрировались в 3,8 раза реже, гомозиготный вариант Pro/Pro – с частотой 0,010, тогда как в группе контроля носители генотипов Pro/Pro не выявлены.

Полиморфные варианты аполипопротеинов могут иметь значение в механизмах развития шизофрении и метаболических нарушений, которые выявляются при этом заболевании. По мнению зарубежных исследователей, некоторые полиморфизмы гена APOE могут быть задействованы в патогенезе шизофрении, поскольку аполипопротеин E играет важную роль в функционировании и пластичности нервных синапсов [7]. Другие авторы установили, что однонуклеотидные замены гена APOE ассоциированы у больных с симптомами шизофрении и содержанием липопротеинов низкой плотности [8]. Полиморфизмы генов APOA1 и APOC3 у больных шизофренией изучены недостаточно. В то же время, в общей популяции однонуклеотидные замены генов APOA1 и APOC3 могут приводить к дислипидемии и формированию метаболического синдрома. Так, по данным литературы, аллель A SNPrs670 связан с уровнем липопротеидов высокой плотности в плазме крови, а генотип C/GSNP rs5128 ассоциирован с метаболическим синдромом [9]. Роль

полиморфизмов генов APOA1 и APOC3 в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией требует дальнейшего изучения.

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что аллель G и генотип G/G гена APOA1-75 G/A (rs670), аллель G и гетерозиготный вариант C/G гена APOC3 C323G (rs5128), аллель Leu и генотип Leu/Leu гена APOE Leu28Pro (rs769425) предрасполагают к развитию шизофрении. Для изучения ассоциации полиморфных вариантов генов аполипопротеинов с метаболическими нарушениями у пациентов с шизофренией необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы:

1. 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.
2. Zhang Y., Wang Q., Reynolds G.P., Yue W., Deng W., Yan H., Tan L., Wang C., Yang G., Lu T., Wang L., Zhang F., Yang J., Li K., Lv L., Tan Q., Li Y., Yu H., Zhang H., Ma X., Yang F., Li L., Chen Q., Wei W., Zhao L., Wang H., Li X., Guo W., Hu X., Tian Y., Ren H., Ma X., Coid J., Zhang D., Li T. Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium. Metabolic Effects of 7 Antipsychotics on Patients With Schizophrenia: A Short-Term, Randomized, Open-Label, Multicenter, Pharmacologic Trial. *J Clin Psychiatry*. 2020. 81(3). 19m12785. DOI: 10.4088/JCP.19m12785.
3. Sahpolat M., Ari M. Higher prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with first-episode psychosis and schizophrenia: a cross-sectional study in Turkey. *Nord J Psychiatry*. 2021. 75(1). 73-78. DOI: 10.1080/08039488.2020.1815080.
4. Liu H., Sun Y., Zhang X., Li S., Hu D., Xiao L., Chen Y., He L., Wang D.W. Integrated Analysis of Summary Statistics to Identify Pleiotropic Genes and Pathways for the Comorbidity of Schizophrenia and Cardiometabolic Disease. *Front Psychiatry*. 2020.11. 256. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00256.
5. Woods A.G., Sokolowska I., Taurines R., Gerlach M., Dudley E., Thome J., Darie C.C. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med*. 2012. 16(6). 1184-95. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01543.x.
6. Озорнин А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Распространенность некоторых полиморфных локусов генов аполипопротеинов у больных шизофренией в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017. 2. 154-160.
7. Gibbons A.S., Udawela M., Jeon W.J., Seo M.S., Brooks L., Dean B. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011. 16. 962-79. DOI: 10.2741/3729.
8. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophr Res Cogn*. 2020. 23. 100193. DOI: 10.1016/j.scog.2020.100193.
9. Wu Y., Yu Y., Zhao T., Wang S., Fu Y., Qi Y., Yang G., Yao W., Su Y., Ma Y., Shi J., Jiang J., Kou C. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2016. 11(1). e0147946. DOI: 10.1371/journal.pone.0147946.

References:

1. 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.
2. Zhang Y., Wang Q., Reynolds G.P., Yue W., Deng W., Yan H., Tan L., Wang C., Yang G., Lu T., Wang L., Zhang F., Yang J., Li K., Lv L., Tan Q., Li Y., Yu H., Zhang H., Ma X., Yang F., Li L., Chen Q., Wei W., Zhao L., Wang H., Li X., Guo W., Hu X., Tian Y., Ren H., Ma X., Coid J., Zhang D., Li T. Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium. Metabolic Effects of 7

- Antipsychotics on Patients With Schizophrenia: A Short-Term, Randomized, Open-Label, Multicenter, Pharmacologic Trial. *J Clin Psychiatry*. 2020. 81(3). 19m12785. DOI: 10.4088/JCP.19m12785.
3. Sahpolat M., Ari M. Higher prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with first-episode psychosis and schizophrenia: a cross-sectional study in Turkey. *Nord J Psychiatry*. 2021. 75(1). 73-78. DOI: 10.1080/08039488.2020.1815080.
 4. Liu H., Sun Y., Zhang X., Li S., Hu D., Xiao L., Chen Y., He L., Wang D.W. Integrated Analysis of Summary Statistics to Identify Pleiotropic Genes and Pathways for the Comorbidity of Schizophrenia and Cardiometabolic Disease. *Front Psychiatry*. 2020.11. 256. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00256.
 5. Woods A.G., Sokolowska I., Taurines R., Gerlach M., Dudley E., Thome J., Darie C.C. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med*. 2012. 16(6). 1184-95. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01543.x.
 6. Ozornin A.S., Shtan' M.S., Govorin N.V. The prevalence of certain polymorphic loci of apolipoprotein genes in schizophrenic patients in Zabaykalsky krai. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2017. 2. 154-160. in Russian.
 7. Gibbons A.S., Udawela M., Jeon W.J., Seo M.S., Brooks L., Dean B. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011. 16. 962-79. DOI: 10.2741/3729.
 8. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophr Res Cogn*. 2020. 23. 100193. DOI: 10.1016/j.scog.2020.100193.
 9. Wu Y., Yu Y., Zhao T., Wang S., Fu Y., Qi Y., Yang G., Yao W., Su Y., Ma Y., Shi J., Jiang J., Kou C. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2016. 11(1). e0147946. DOI: 10.1371/journal.pone.0147946.