

УДК 615.214.21-06:616-008.9

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-30-41

Для цитирования: Насырова Р.Ф., Толмачев М.Ю., Сычев Д.А., Яхин К.К., Незнанов Н.Г. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 30–41.

Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект

Насырова Р.Ф.¹, Толмачев М.Ю.¹, Сычев Д.А.², Яхин К.К.³, Незнанов Н.Г.¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3/1*

² *Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1/1*

³ *Казанский государственный медицинский университет Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49*

РЕЗЮМЕ

Антипсихотики являются основными лекарственными препаратами в терапии расстройств шизофренического спектра. Антипсихотические препараты требуют длительного применения, обладают узкой терапевтической широтой, большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций, проявление которых во многом определяется генотипом пациента. Выраженность нежелательных лекарственных реакций у препаратов первой и второй генераций антипсихотиков различна.

Применение атипичных антипсихотиков, в отличие от типичных, реже вызывает экстрапирамидные расстройства, но индуцирует, прежде всего, метаболические нарушения: изменение веса, дисрегуляцию метаболизма глюкозы, дислипидемию. Перечисленные нежелательные лекарственные реакции в значительной мере снижают приверженность пациентов к терапии и могут привести к серьезным осложнениям в дальнейшем. Клинический опыт применения антипсихотиков показал, что выраженность нежелательных реакций одного препарата, принимаемого различными пациентами, является переменным показателем в связи с полиморфизмом генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов, задействованных в реализации фармакологического действия антипсихотиков. В связи с этим изучение влияния различных комбинаций полиморфных вариантов генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов на развитие антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений является приоритетной задачей персонализированной психиатрии.

Ключевые слова: фармакогенетика, антипсихотики, метаболические нарушения, набор веса, фармакодинамические факторы, фармакокинетические факторы.

ВВЕДЕНИЕ

Основными препаратами для терапии психических расстройств шизофренического спектра являются антипсихотики, требующие длительного применения. Антипсихотические препараты

обладают узкой терапевтической широтой, большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций, проявление которых во многом определяется генотипом пациента [1]. Антипсихотики принято классифицировать на две категории: препараты первой генерации (FGAs) и препараты второй генерации (SGAs), также именуемые как типичные и атипичные

✉ Насырова Регина Фаритовна, e-mail: reginaf@bekhterev.ru.

антипсихотики. Данная классификация основана на механизме действия препаратов: способностью блокировать D_2 -рецепторы к дофамину обладают как препараты первой, так и второй генерации антипсихотиков, но SGAs демонстрируют значительно более низкую специфичность к D_2 -рецептору и реализуют терапевтический эффект через иные механизмы. В механизме действия атипичных антипсихотиков преобладает серотонин-дофаминовый антагонизм ($5HT2A/D_{2,3,4}$), который сочетается с выраженным аффинитетом к холинергическим, адренергическим и гистаминовым рецепторам. В связи с этим выраженность нежелательных лекарственных реакций у препаратов первой и второй генерации антипсихотиков различна [2]. Атипичные антипсихотики, в отличие от типичных, значительно реже вызывают экстрапирамидные расстройства, но индуцируют метаболические нарушения, включающие значительное изменение веса, дисрегуляцию метаболизма глюкозы, дислипидемию. Перечисленные нежелательные лекарственные реакции в значительной мере снижают приверженность пациентов к терапии и могут привести к серьезным осложнениям в дальнейшем [3].

АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Термин «метаболический синдром» не является общепринятым, но чаще всего под ним понимают сочетание следующих патологических состояний: ожирение, дислипидемия, диабет II типа, жировая инфильтрация печени, подагра и артериальная гипертензия, связанная с атеросклеротическими изменениями в сосудах [4]. Наиболее частая комбинация – абдоминальное ожирение, диабет II типа и артериальная гипертензия встречается у 20–25% всего взрослого населения планеты [5]. Установлено, что пациенты с психотическими расстройствами в два раза чаще страдают от ожирения, чем представители общей популяции [6]. Пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, такими как шизофрения, еще больше подвержены риску за счет вредных привычек, часто регистрируемых в их анамнезе – курение, алкогольная зависимость, малоподвижный образ жизни [7]. Среди всех метаболических изменений, вызываемых приемом антипсихотиков, набор веса является манифестным и способен в короткие сроки привести к ожирению, осложненному дислипидемией и толерантностью к глюкозе. В дальнейшем эти состояния переходят в диабет II типа, артериальную

гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания [8]. Эпидемиологические исследования показали, что пациенты, страдающие шизофренией, в 2,5 раза чаще умирают от сердечно-сосудистых осложнений и их средняя продолжительность жизни на 20% меньше, чем в общей популяции [9]. Согласно критериям, разработанным Международной диабетической федерацией, метаболический синдром диагностируется при наличии трех критериев, из которых длина окружности талии обязательна. Предлагаемые федерацией критерии: длина окружности талии – более 94 см у мужчин, 80 см у женщин, артериальное давление – свыше 130/85 мм рт. ст., липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – менее 40 мг/мл у мужчин и 50 мг/мл у женщин, концентрация триацилглицеролов – свыше 150 мг/мл, концентрация глюкозы свыше 100 мг/мл.

Ожирение – увеличение массы тела за счет жировой ткани, оцениваемое по индексу массы тела. Индекс массы тела рассчитывается как отношение массы тела к квадрату роста ($кг/м^2$); значения, лежащие в диапазоне 18,5–24,9 $кг/м^2$, считаются нормальными, индекс массы тела – 25,0–29,9 $кг/м^2$ считается избыточным, свыше 30 $кг/м^2$ позволяет диагностировать ожирение [10]. Установлено, что прием антипсихотиков второго поколения у 50–80% пациентов вызывают 10%-ю прибавку в весе за счет жировой ткани [11]. Многочисленными исследованиями установлено, что прием клозапина и оланзапина вызывает наибольшую прибавку в весе, затем следует рисперидон, наиболее безопасными в этом отношении являются зипрасидон и арипипразол [12]. Наблюдение в течение года за пациентами с шизофренией, принимающими атипичные антипсихотики, проводимое после первого психотического эпизода и осуществляемое под эгидой The European First Episode Schizophrenia Trial, показало, что прием оланзапина провоцировал прибавку в весе на уровне 13,9 кг, кветиапина – 10,5 кг, зипразидона – 4,8 кг и галоперидола 7,3 кг [13]. Набор веса у пациентов с манифестацией психотических расстройств подтвержден также в рандомизированном двойном слепом исследовании. В качестве критерия антипсихотик-индуцированного набора веса учитывалось изменение массы тела не менее 7%, которую имели 80, 58 и 50% пациентов, принимающих оланзапин, рисперидон, кветиапин соответственно [14].

Антагонизм рецепторов на центральном уровне регуляции, вызываемый приемом атипичных антипсихотиков, провоцирует повышение аппетита, характеризующееся заметным увеличением

частоты и объема принимаемой пищи, и снижает возможность получить чувство насыщения [15]. Атипичные антипсихотики вносят разобщение в центральные механизмы регуляции пищевого поведения, воздействуя на рецепторы 5-HT_{2C} (серотониновые) и H₁ (гистаминовые) [16]. Было показано, что мыши, нокаутные по гену серотонинового рецептора 5-HT_{2C}, страдают ожирением и имеют значительно более высокую концентрацию глюкозы, лептина и инсулина в периферической крови [17]. Этот эффект достигается за счет того, что серотонин усиливает чувство насыщения, стимулируя синтез проопиомеланокортина (РОМС) в дугообразном ядре гипоталамуса [18]. В свою очередь, РОМС является прекурсором в синтезе α -меланоцитостимулирующего гормона – лиганда МС₃- и МС₄-рецепторов, дефицит которых является одной из самых распространенных причин эссенциального ожирения [19].

Гистамин, синтезируемый туберомамиллярным ядром, расположенным в заднем отделе гипоталамуса, действует на гистаминовые рецепторы H₁, тем самым угнетая потребность в пище и усиливая термогенез, а также симпатическую активацию адипоцитов, что активирует процесс липолиза. Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы, что создает повышенную концентрацию цАМФ, переводящую протеинкиназу А в активное состояние. Данная киназа фосфорилирует липазу адипоцитов, запуская распад жиров [20]. Гистаминовые H₁-рецепторы являются необходимым звеном в пути синтеза лептина, который подавляет синтез орексигенных пептидов (Y и agouti-зависимый пептид) в дугообразном ядре [21].

Лептин напрямую вовлечен в регуляцию углеводного обмена и формирование инсулинорезистентности [22]. Более того, появляются сведения, что прием атипичных антипсихотиков может спровоцировать лептинорезистентность по аналогии с инсулиновой резистентностью [23]. Показано, что изменения пищевой регуляции и метаболизма при приеме атипичных антипсихотиков происходят через адренорецепторы и белки, связывающие стероидный регуляторный элемент (SPERBs) [24]. SPERBs является важным транскрипционным фактором клеточного биосинтеза холестерина и триацилглицеролов, и активируется в гепатоцитах при действии антипсихотиков как первой, так и второй генерации [25]. Атипичные антипсихотики обладают также сродством и к мускариновым холинергическим рецепторам (M₃). Блокада M₃-рецепторов β -клеток поджелудочной железы приводит к измене-

ниям метаболизма глюкозы, снижению секреции инсулина и развитию толерантности к нему [26].

Вторым ключевым звеном метаболического синдрома является инсулинорезистентность, обуславливающая в дальнейшем развитие сахарного диабета II типа. Соотношение частоты встречаемости сахарного диабета I и II типов составляет 1 : 9 [27]. Как правило, у больных психотическими расстройствами на фоне ожирения развивается вялотекущий сахарный диабет II типа [28]. Наиболее частый механизм развития сахарного диабета II типа, в том числе у больных с психотическими расстройствами, – пострецепторная инсулинорезистентность на фоне гиперинсулинемии, при которой связь инсулина с рецептором не приводит к активации внутриклеточных реакций, сопряженных с транслокацией переносчика глюкозы на поверхность клеток инсулинозависимых тканей [29].

Ожирение и диабет при хроническом течении являются патологией не только углеводного, но также липидного и белкового обменов, проявляются дислипотеинемией – повышением содержания хиломикрон, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) при снижении концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, изменением состава этих фракций и гиперхолестеролиемией [30]. Кроме того, течение патологического процесса осложняется появлением гликированных фракций ЛПНП и ЛПВП [31]. Происходит накопление липопротеина – фракции ЛПНП, в которой аполипопротеин В соединен дисульфидным мостиком с белком, гомологичным плазмину. Липопротеин обладает повышенной атерогенностью [32]. Изменения качественного и количественного состава липидных фракций приводят к невозможности клеточного захвата ЛПНП и их постоянной циркуляции в кровяном русле. Причиной торможения созревания ЛПВП является нарушение этерификации холестерина при действии лецитинхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ) [33]. Длительный дисбаланс липопротеинов приводит к стойкой циркуляции ЛПНП в кровяном русле и формированию атеросклеротических бляшек с последующей артериальной гипертензией атеросклеротического генеза.

С учетом того, что терапия антипсихотиками – длительный, а при частых обострениях практически пожизненный процесс, он с большой вероятностью будет сопровождаться побочными эффектами в виде метаболических нарушений. Выраженность метаболических побочных эффектов при приеме атипичных антипсихотиков

детерминируется генотипом человека: с одной стороны, генами фармакокинетических факторов, определяющих изменение концентрации препарата во времени, с другой стороны, – генами фармакодинамических факторов, определяющих механизмы взаимодействия лекарственного средства и таргетных рецепторов. Персонализированный подход к снижению антипсихотик-индуцированного набора веса позволит повысить приверженность к терапии, что особенно важно для лечения социально значимых расстройств шизофренического спектра, а также снизить риск возникновения патологических процессов, опосредуемых антипсихотик-индуцированным набором веса.

ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ ПРОДУКТЫ, КОТОРЫЕ УЧАСТВУЮТ В ФАРМАКОКИНЕТИКЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Следует отметить, что одинаковая доза препарата не всегда обуславливает одинаковую концентрацию лекарственного средства и его метаболитов во внутренней среде организма. Различие в концентрациях является следствием полиморфности генов, кодирующих фармакокинетические факторы, и определяется разной активностью ферментных систем. Повышенная концентрация препарата увеличивает риск возникновения и выраженность проявлений антипсихотик-индуцированного набора веса. Контроль над концентрацией препарата может быть достигнут за счет предикции активности фармакокинетических факторов, основанной на анализе их генных полиморфизмов.

Большинство антипсихотиков метаболизируются системой цитохромов, представленной семейством полиморфных ферментов CYP, включающим CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19 [34]. Метаболизм через CYP2D6 является главным путем для биотрансформации галоперидола, палиперидона и рисперидона [35]. Ген *CYP2D6* имеет 80 полиморфных вариантов, чьи аллели формируют следующие гаплотипы метаболитов: ультрабыстрые (являются носителями более двух функциональных аллелей), нормальные (имеют два функциональных аллеля), промежуточные (обладают набором из двух частично дефектных аллелей или одного нефункционального аллеля) и медленные (со слабой активностью фермента, детерминированной двумя нефункциональными аллелями) [36]. Эпидемиологические исследования установили, что 1–2% европеоидов

являются ультрабыстрыми, а 5–10% – медленными метаболиторами; в азиатской популяции – 1–2% медленных метаболиторов; 30–40% представителей народов Северной Африки являются ультрабыстрыми метаболиторами [37]. У носителей дефектных полиморфных вариантов генов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6* показано 80%-е увеличение концентрации рисперидона в сыворотке крови по сравнению с нормальными метаболиторами [38]. Установлено, что полиморфизмы генов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* ассоциированы с антипсихотик-индуцированным набором веса [39].

Полиморфизмы гена *CYP2D6* также оказывают влияние на фармакодинамику: промежуточным продуктом биотрансформации рисперидона является активный метаболит 9-гидроксирисперидон, обладающий более выраженным аффинитетом к D₂-рецепторам и меньшим сродством к 5-HT_{2A}-рецепторам [40]. Однако некоторые исследователи указывают, что полиморфизм гена *CYP2D6* не играет существенной роли, как это было показано для оланзапина [41]. На примере пациентов, получавших рисперидон, установлено значительное снижение активности CYP2D6 у носителей аллеля T в полиморфизме 188C/T гена *CYP2D6*; более того, у гомозигот обращало на себя внимание значительно более выраженное увеличение массы тела [42].

Семейство ферментов CYP3A задействовано в метаболизме широкого спектра ксенобиотиков и кодируется четырьмя генами, расположенными на одном локусе 7q21 – 7q22: *CYP3A1*, *CYP3A2*, *CYP3A3*, *CYP3A4* и тремя псевдогенами *CYP3AP1*, *CYP3AP2*, *CYP3AP3* [43]. При этом в случае носительства полиморфизма *CYP3A4* активность метаболических процессов, протекающих с участием ферментов, и концентрация последних неодинаковы и увеличиваются в течении жизни [44]. По актуальным данным, обнаружено, что 20 белковых вариантов *CYP3A4*, *6, *17, *20 обладают пониженной активностью. Это подтверждается исследованием, в котором добровольцы принимали кветипин, при этом носители мутации в промоторном регионе гена *CYP3A4*1B* (-392 G>A) имели значительно более низкую активность фермента [45].

АТФ-связывающие переносчики экспрессируются во внутренних органах, являются частью гематоэнцефалического барьера, в почках они вовлечены в абсорбцию и экскрецию лекарственных средств, при этом большая часть антипсихотиков является их субстратами [46]. Большинство фармакогенетических исследований направлены

на изучение экзонных полиморфизмов 3435C/T (rs1045642), 2677G/T (rs2032582) и 1236C/T (rs1128503) гена Р-гликопротеина *MDR1* [47]. При этом показано, что женщины – носители аллеля Т в однонуклеотидных полиморфизмах (ОНП) С2667Т и С3435Т гена *MDR1* – имеют значительно большую прибавку в весе при терапии оланзипином и рисперидоном. Все три полиморфизма в европейской популяции находятся в сильном неравновесном сцеплении друг с другом, при этом гомозиготы по аллелю 3435(Т) гена *MDR1* обладают значительно сниженной активностью транспортеров [48]. Исследования, проводимые в европейской популяции, показали также взаимосвязь аллеля 2877(Т) гена *MDR1* и повышенной плазменной концентрации оланзипина [49]. Установлено, что аллели 3435(Т) и 2677(Т) гена *MDR1* ассоциированы с повышенной концентрацией клозапина в сыворотке крови и их носители имели такой же терапевтический ответ, как и группа сравнения, но при меньшей дозировке препарата [50]. При изучении ОНП G2677Т/А и С3435Т гена *MDR1* оптимальный лекарственный ответ обнаружен у носителей аллеля Т [51]. Другие исследователи не выявили подобных ассоциаций, но показали лучший терапевтический ответ у носителей С1236Т гена *MDR1* [52]. В Корее у здоровых носителей генов *MDR1* 3435C>Т и СУР2D6*10 установлены симптомы передозировки после разового приема рисперидона в дозе 2 мг [53].

ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ ПРОДУКТЫ, КОТОРЫЕ УЧАСТВУЮТ В ФАРМАКОДИНАМИКЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Атипичные антипсихотики взаимодействуют с разнообразными рецепторами, различные варианты которых определяют характер и силу эффекта этого взаимодействия. Гены, кодирующие фармакодинамические факторы, имеют выраженную полиморфность, которая определяет различие в величине экспрессии рецепторов на поверхности клеточных мембран, аминокислотном составе и функциональной активности рецепторов. Этим создаются предпосылки для увеличения риска развития антипсихотик-индуцированного набора веса у лиц с определенными изменениями в фармакодинамических факторах.

Изучение дофаминовых рецепторов второго типа (D_2) считается приоритетной задачей, так как все без исключения антипсихотики их блокируют [54]. Считается, что блокада 65% D_2 -ре-

цепторов является оптимальной для достижения терапевтического эффекта, при блокаде 72% резко возрастает риск проявления побочных эффектов [55]. К тому же известно, что D_2 -рецепторы (*DRD2*) вовлечены в механизмы набора веса [56]. Установлено, что аллель с делецией -141С в промоторном регионе гена *DRD2* приводит к снижению активности и плотности экспрессии рецепторов [57]. Кроме того, он является предиктором отсроченного ответа на оланзипин, рисперидон и слабого ответа на хлорпромазин. Таq1В (rs1079597) расположен в первом интроне гена *DRD2*, и его аллель С ассоциируют со снижением плотности D_2 -рецепторов в стриатуме [58]. Вариант Таq1А (rs1800487 Т/С) гена *DRD2* расположен в пределах 8-го экзона, рядом с геном *ANKK1* и четко коррелирует с низкой плотностью рецепторов в стриатуме [59]. С.А. Calarge и соавт. (2009) выявлена взаимосвязь между Таq1А и гиперпролактинемией у молодых пациентов и связанными с ней побочными эффектами при приеме рисперидона [60]. Вполне вероятно, что аллель Таq1А1 является маркером гаплотипа в промежутке от 3'-конца *DRD2* до *ANKK1* с выраженной неравновесностью сцепления, носительство которого приводит к гиперпролактинемии при приеме оланзипина и рисперидона [61].

Так как атипичные антипсихотики связываются с *DRD4*, полиморфизмы их генов считаются кандидатными в отношении антипсихотик-индуцированного набора веса. Полиморфный вариант Variable Number Tandem Repeats (48-bp VNTR), состоящий из повторных участков, расположенный в 3-м экзоне, активно изучался, однако дал противоречивые данные с подавляющим большинством негативных результатов [62]. VNTR считается особенно важным, так как кодирует участок рецептора, вовлеченного в стыковку с G-белком, и чем длиннее этот участок за счет повторений, тем меньше становится аффинность рецептора к клозипину [63]. Более того, способность дофамина ингибировать образование цАМФ снижается в два раза при наличии семи повторов в этом кодирующем участке [64]. Гипофункциональный 7-кратный повтор (7R) аллеля гена рецептора дофамина *DRD4* ассоциирован с более выраженным увеличением массы тела у пациентов с булимией [65]. Этот вариант связан также со значительно превосходящим набором веса у европеоидов пациентов [66].

Антипсихотики второй генерации блокируют 5-НТ-рецепторы, в связи с чем ген серотонинового рецептора (*HTR2A*) является кандидатным геном [67]. Однонуклеотидный полиморфизм

-1438A/G гена *HTR2A* расположен в промоторном регионе и оказывает сильное влияние на промоторную активность. При этом ОНП 102T/C и -1438A/G гена *HTR2A* находятся в сильном неравновесном сцеплении [68]. В японских и китайских популяциях выявлена значимая ассоциация между ОНП 102T/C гена *HTR2A* и антипсихотик-индуцированным набором веса при приеме оланзипина и рисперидона [69]. О.О. Poleskaya et al. (2002) показали, что носители аллеля С/С гена *HTR2A* меньше экспрессируют 5HT_{2A}, что ведет к снижению плотности рецепторов [70].

Перспективным в отношении предикции антипсихотик-индуцированного набора веса считается еще один ОНП – His452Tyr гена *HTR2A*, при этом носительство 452Tyr ассоциировано с меньшей эффективностью антипсихотической терапии [71]. Исследование несинонимичных полиморфизмов T25N, I197V, A447V, H452Y гена *HTR2A* дало статистически значимое изменение аффинности рецептора с атипичными антипсихотиками по сравнению с диким типом. Двукратное увеличение аффинности зарегистрировано у носителей варианта I197V при приеме арипипразола, десятикратное увеличение – при полиморфизме I197V на фоне приема клозапина, четырехкратное увеличение – у носителей полиморфизма T25N при приеме кветиапина и трехкратное увеличение – при полиморфизме H452Y у принимавших рисперидон; тридцатикратное снижение аффинности выявлено при приеме арипипразола у носителей полиморфизма T25N [72].

Поскольку атипичные антипсихотики взаимодействуют с адренорецепторами, ОНП последних также может играть важную роль в фармакодинамике препарата. Однонуклеотидный полиморфизм 1291C/G гена *ADRA2A* с аллельным вариантом G/G ассоциирован с высоким риском развития антипсихотик-индуцированного набора веса [73]. Полученные данные подтверждают исследования A. Bolonna et al. (2000) [74]. Установлено, что гены *ADRA2A* и *ADRB3* вовлечены в механизмы реализации антипсихотик-индуцированного набора веса, в частности, у носителей аллеля С полиморфизма -1291C/G гена *ADRA2A* выявлено значимо большее увеличение веса при терапии оланзипином [75]. Носительство полиморфизма 64Tyr/Arg rs4993 гена *ADRB3* связано с большим риском возникновения антипсихотик-индуцированного набора веса, развития диабета и артериальной гипертензии, носительство полиморфизма 64SArg/Arg гена *ADRB3* ассоциировано с более выраженным набором веса у пациентов, принимающих оланза-

пин [76]. Выявлены ассоциации между полиморфизмом Gly389Arg гена *ADRB1* и набором веса у женщин [77]. Для гена *ADRB2* получены схожие результаты – полиморфизм Gln27Glu оказался связанным с ожирением среди представителей японской популяции [78], а полиморфизм Q/E27 – с излишним набором веса и дислиппротеинемией с преобладанием триацилглицерол-богатых липидов [79].

Перспективными являются направления в исследовании влияния на антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения ОНП генов лептина, нейропептида Y, гистамина. Данные факторы взаимосвязаны, так как лептин угнетает синтез нейропептида Y, который оказывает орексигенный эффект. В свою очередь блокада гистаминовых рецепторов вторично создает лептинорезистентность – повышение уровня лептина, обусловленное разрастанием жировой ткани. Недавние исследования направлены на поиск ассоциаций между антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями и ОНП 2548G/A (rs7799039) в промоторном регионе гена лептина *LEP* и *Q223R (rs1137101)* гена, кодирующего рецептор к лептину *LEPR*. По данным отдельных авторов, аллельные варианты AA гена *LEP* 2548 G/A ассоциированы с набором веса [80–82]. В то же время вышли публикации, указывающие на отсутствие взаимосвязи между ОНП 2548G/A гена *LEP* и метаболическими нарушениями [83]. Несмотря на предполагаемое важное значение нейропептида Y в механизме регуляции пищевого поведения, достоверных исследований, показывающих влияние полиморфности генов данного фактора не так много. А.К. Tiwari et. al. (2013) показали, что полиморфизмы rs16147 (аллель С), rs5573 и rs5574 гена нейропептида Y ассоциированы с повышенным риском набора веса [84]. Немногочисленны и противоречивы исследования полиморфизмов генов гистаминовой системы. Найдена связь ОНП rs346074 и rs346070 гена H₁-рецептора *H1R* с набором веса [85]. В то же время существует ряд работ, опровергающих связь полиморфизмов генов рецепторов гистамина *H1R/H2R/H3R* с прибавкой массы тела при приеме нейролептиков [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия расстройств шизофренического спектра – это длительный процесс, сопряженный с приемом лекарственных антипсихотических препаратов. Лечение препаратами второй генерации – атипичными антипсихотиками – становится

наиболее распространенным в клинической практике. Шизофренические расстройства относятся к группе социально значимых расстройств, и приверженность к терапии в огромной степени определяется не только состоянием пациента, но и качеством его жизни, степенью социализации и др. Минимизация побочных эффектов от психофармакотерапии позволит повысить комплаенс пациентов и снизить риски возникновения патологических состояний, ассоциированных с приемом атипичных антипсихотиков.

Большая продолжительность приема препаратов сопряжена с повышенными рисками возникновения нежелательных явлений. Антипсихотик-индуцированный набор веса является наиболее выраженным побочным эффектом при приеме атипичных антипсихотиков и может привести к развитию метаболического синдрома и сопутствующим ему заболеваниям. Персонализированный подбор препарата и его дозы позволяют снизить риски развития антипсихотик-индуцированного набора веса и метаболических нарушений. Данный подход достигается за счет анализа генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов индивида. Изучение взаимодействия данных факторов, популяционной встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов становится важной и перспективной задачей клинической медицины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - докторов наук (МД-7471.2016.7).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. Москва, 2012: 1080.
2. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Санкт-Петербург, 2015: 272.
3. Üçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry*. 2008; 7 (1): 58–62. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x.
4. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Nicole R.S., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome // *Endocrine Reviews*. 2008; 29 (7): 777–822. DOI: 10.1210/er.2008-0024.
5. Stern M.P., Williams K., Gonzalez-Villalpando C., Hunt K.J., Haffner S.M. Does the Metabolic Syndrome Improve Identification of Individuals at Risk of Type 2 Diabetes and/or Cardiovascular Disease // *Diabetes Care*. 2004; 27 (11): 2676–2681. DOI: 10.2337/diacare.27.11.2676.
6. Dickerson F.B., Brown C.H., Kreyenbuhl J.A., Fang L., Goldberg R.W., Wohlheiter K., Dixon L.B. Obesity among individuals with serious mental illness // *Acta Psychiatrica Scand*. 2006; 113 (4): 306–313. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x.
7. Connolly M. Lifestyle and physical health in schizophrenia // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2005; 11 (2): 125–132. DOI: 10.1192/apt.11.2.125.
8. Kenchaiah S., Gaziano J.M., Vasan R.S. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure // *Medical Clinics of North America*. 2004; 88 (5): 1273–1294. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.04.011.
9. Haslam D.W., James W.P.T. Obesity // *The Lancet*. 2005; 366 (9492): 1197–1209. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67483-1.
10. Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H. The metabolic syndrome // *Endocr Rev*. 2008; 29 (7): 777–822. DOI: 10.1210/er.2008-0024.
11. Reist C., Mintz J., Albers L.J., Jamal M.M., Szabo S., Ozdemir V.. Second-Generation Antipsychotic Exposure and Metabolic-Related Disorders in Patients With Schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27 (1): 46–51. DOI: 10.1097/jcp.0b013e31802e5126.
12. Deng C., Weston-Green K., Huang X-F. The role of histaminergic H1 and H3 receptors in food intake: A mechanism for atypical antipsychotic-induced weight gain? // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2010; 34 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.009.
13. McQuade R.D., Stock E., Marcus R., Jody D., Gharbia N.A., Vanveggel S., Archibald D., Carson W.H. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65: 47–56.

14. Holt R.I.G., Peveler R.C. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009; 11 (7): 665–679. DOI:10.1111/j.1463-1326.2009.01038.x.
15. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms // *Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 125 (1): 169–179. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.010.
16. Álvarez-Jiménez M., González-Blanch C., Crespo-Facorro B., Hetrick S., Rodríguez-Sánchez J.M., Pérez-Iglesias R., Vázquez-Barquero J.L. Antipsychotic-Induced Weight Gain in Chronic and First-Episode Psychotic Disorders // *NS Drugs*. 2008; 22 (7): 547–562. DOI: 10.2165/00023210-200822070-00002.
17. Tecott L.H., Sun L.M., Akana S.F., Strack A.M., Lowenstein D.H., Dallman M.F., Julius D. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors // *Nature*. 1995; 374 (6522): 542–546. DOI:10.1038/374542a0.
18. Xu Y., Jones J.E., Kohno D., Williams K.W., Lee C.E., Choi M.J., Elmquist J.K. 5-HT_{2C}Rs Expressed by Pro-Opiomelanocortin Neurons Regulate Energy Homeostasis // *Neuron*. 2008; 60 (4): 582–589. DOI:10.1016/j.neuron.2008.09.033.
19. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans // *Endocrine Reviews*. 2006; 27 (7): 710–718. DOI: 10.1210/er.2006-0040.
20. Balt S.L., Galloway G.P., Baggott M.J., Schwartz Z., Mendelson J. Mechanisms and Genetics of Antipsychotic-Associated Weight Gain // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 90 (1): 179–183. DOI: 10.1038/clpt.2011.97.
21. Freyberg Z., Aslanoglou D., Shah R., Ballon J.S. Intrinsic and Antipsychotic Drug-Induced Metabolic Dysfunction in Schizophrenia // *Front Neurosci*. 2017; 28 (11): 432. DOI: 10.3389/fnins.2017.00432.
22. Popovic V., Doknic M., Maric N., Pekic S., Damjanovic A., Miljic D., Casanueva F.F. Changes in Neuroendocrine and Metabolic Hormones Induced by Atypical Antipsychotics in Normal-Weight Patients with Schizophrenia // *Neuroendocrinology*. 2007; 85 (4): 249–256. DOI:10.1159/000103868.
23. Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R.P., Müller D.J. A Common Polymorphism in the Cannabinoid Receptor 1 (CNR1) Gene is Associated with Antipsychotic-Induced Weight Gain in Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (6): 1315–1324. DOI: 10.1038/npp.2009.235.
24. Reynolds G.P. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics // *Journal of Psychopharmacology*. 2006; 20 (4): 15–18. DOI: 10.1177/1359786806066040.
25. Antipsychotic Induced Weight Gain in Schizophrenia: Mechanisms and Management // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2008; 42 (5): 369–381. DOI: 10.1080/00048670801961123.
26. Correl C.U. Weight Gain and Metabolic Effects of Mood Stabilizers and Antipsychotics in Pediatric Bipolar Disorder: A Systematic Review and Pooled Analysis of Short-Term Trials // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007; 46 (6): 687–700. DOI: 10.1097/chi.0b013e318040b25f
27. Monteleone P., Martiadis V., Maj M. Management of Schizophrenia with Obesity, Metabolic, and Endocrinological Disorders // *Psychiatric Clinics of North America*. 2009; 32 (4): 775–794. DOI: 10.1016/j.psc.2009.08.003.
28. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (6): 863–887. DOI: 10.2217/14622416.7.6.86.
29. Patti M.E., Virkamaki A., Landaker E.J., Kahn C.R., Yki-Jarvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle // *Diabetes*. 1999; 48 (8): 1562–1571. DOI: 10.2337/diabetes.48.8.1562.
30. Vergus B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes // *Diabetes & Metabolism*. 2005; 31 (5): 429–439. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70213-6.
31. Lopes-Virella M.F., Virella G. Diabetes and Atherosclerosis // *Diabetes and Cardiovascular Disease*. 2005; 225–258. DOI: 10.1385/1-59259-908-7:225.
32. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Diabetologia // *Diabetes*. 1998; 44: 129–146.
33. Dobiášová M., Frohlich J.J. Advances in understanding of the role of lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) in cholesterol transport // *Clinica Chimica Acta*. 1999; 286 (1–2): 257–271. DOI: 10.1016/s0009-8981(99)00106-0.
34. Bertilsson L., Dahl M-L., Dalén P., Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: Clinical relevance with focus on psychotropic drugs // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002; 53 (2): 111–122. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x.
35. Urichuk L., Prior T., Dursun S., Baker G. Metabolism of Atypical Antipsychotics: Involvement of Cytochrome P450 Enzymes and Relevance for Drug-Drug Interactions // *Current Drug Metabolism*. 2008; 9 (5): 410–418. DOI: 10.2174/138920008784746373.
36. Gaedigk A., Simon S., Pearce R., Bradford L., Kennedy M., Leeder J. The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007; 83 (2): 234–242. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100406.
37. Vetti H., Molven A., Eliassen A., Steen V. Er farmakogenetisk CYP2D6-testing nyttig? // *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. 2010; 130 (22): 2224–2228. DOI: 10.4045/tidsskr.09.1445.
38. Hendset M., Molden E., Refsum H., Hermann M. Impact of CYP2D6 Genotype on Steady-State Serum Concentrations of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Patients Using Long-Acting Injectable Risperidone // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29 (6): 537–541. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181c17df0.

39. Lane H-Y., Liu Y-C., Huang C-L., Chang Y-C., Wu P-L., Lu C-T., Chang W-H. Risperidone-related Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006; 26 (2): 128–134. DOI: 10.1097/01.jcp.0000203196.65710.2b.
40. De Leon J., Wynn G., Sandson N.B. The Pharmacokinetics of Paliperidone Versus Risperidone // *Psychosomatics*. 2010; 51 (1): 80–88. DOI: 10.1016/s0033-3182(10)70664-2.
41. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A., Kerwin R.W. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response // *Schizophrenia Research*. 1998; 32 (2): 93–99. DOI: 10.1016/s0920-9964(98)00032-2.
42. Lane H-Y., Liu Y-C., Huang C-L., Chang Y-C., Wu P-L., Lu C-T., Chang W-H. Risperidone-related Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006; 26 (2): 128–134. DOI: 10.1097/01.jcp.0000203196.65710.2b.
43. Finta C., Zaphiropoulos P.G. The human cytochrome P450 3A locus. Gene evolution by capture of downstream exons // *Gene*. 2000; 260 (1–2): 13–23. DOI: 10.1016/s0378-1119(00)00470-4.
44. Lacroix D., Sonnier M., Moncion A., Cheron G., Cresteil T. Expression of CYP3A in the Human Liver - Evidence that the Shift between CYP3A7 and CYP3A4 Occurs Immediately After Birth // *European Journal of Biochemistry*. 1997; 247 (2): 625–634. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.00625.x.
45. Vehof J., Risselada A.J., Al Hadithy A.F., Burger H., Snieder H., Wilffert B., Arends J., Wunderink L., Knegtering H., Wiersma D., Cohen D., Mulder H., Bruggeman R. Association of genetic variants of the histamine H₁ and muscarinic M₃ receptors with BMI and HbA_{1c} values in patients on antipsychotic medication // *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 216 (2): 257–265. DOI: 10.1007/s00213-011-2211-x.
46. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. 2011; 12 (8): 1193–1211. DOI: 10.2217/pgs.11.55.
47. Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I-W., Sauna Z.E., Calcagno A.M., Ambudkar S.V., Gottesman M.M. A “Silent” Polymorphism in the MDR1 Gene Changes Substrate Specificity // *Science*. 2007; 315 (5811): 525–528. DOI: 10.1126/science.1135308.
48. Kuzman M.R., Medved V., Bozina N., Hotujac L., Sain I., Bilusic H. The influence of 5-HT_{2C} and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients // *Psychiatry Research*. 2008; 160 (3): 308–315. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.06.00.
49. Skogh E., Sjödin I., Josefsson M., Dahl M-L. High Correlation Between Serum and Cerebrospinal Fluid Olanzapine Concentrations in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Medicating With Oral Olanzapine as the Only Antipsychotic Drug // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011; 31 (1): 4–9. DOI: 10.1097/jcp.0b013e318204d9e2.
50. Consoli G., Lastella M., Catena M., Ciapparelli A., Ciofi L., Paggini R., Di Paolo, A. Clozapine plasma levels, ABCB1 haplotype and clinical response to treatment in psychotic patients // *European Neuropsychopharmacology*. 2007; 17: 458–459. DOI: 10.1016/s0924-977x(07)70696-x.
51. Bozina N., Kuzman M.R., Medved V., Jovanovic N., Sertic J., & Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients // *Journal of Psychiatric Research*. 2008; 42 (2): 89–97. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.10.002.
52. Xing Q., Gao R., Li H., Feng G., Xu M., Duan S., He L. Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients // *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (7): 987–993. DOI: 10.2217/14622416.7.7.987.
53. Yoo H-D., Cho H-Y., Lee S-N., Yoon H., Lee Y-B. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 // *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012; 39 (4): 329–341. DOI: 10.1007/s10928-012-9253-5.
54. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D₂ receptors // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003; 27 (7): 1081–1090. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.004.
55. Tauscher J., Kapur S. Choosing the Right Dose of Antipsychotics in Schizophrenia // *CNS Drugs*. 2001; 15 (9): 671–678. DOI: 10.2165/00023210-200115090-00001.
56. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics*. 2006; 7 (6): 863–887. DOI: 10.2217/14622416.7.6.86.
57. Lencz T., Robinson D.G., Xu K., Ekholm J., Sevy S., Gunduz-Bruce H., Malhotra A.K. DRD2 Promoter Region Variation as a Predictor of Sustained Response to Antipsychotic Medication in First-Episode Schizophrenia Patients // *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163 (3): 529–531. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.3.529.
58. Hwang R., Shinkai T., De Luca V., Müller D.J., Ni X., Macciardi F., Kennedy J.L. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D₂ receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations // *Psychopharmacology*. 2005; 181 (1): 179–187. DOI: 10.1007/s00213-005-2223-5.
59. Jönsson E.G., Nöthen M.M., Grünhage F., Farde L., Nakashima Y., Propping P., Sedvall G.C. Polymorphisms in the dopamine D₂ receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers // *Molecular Psychiatry*. 1999; 4 (3): 290–296. DOI: 10.1038/sj.mp.4000532.
60. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Zimmerman B., Acion L., Sivitz W.I., Schlechte J.A. Leptin Gene -2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents // *Psychiatric Genetics*. 2009; 19 (6): 320–327. DOI: 10.1097/ypg.0b013e318283328e06.
61. Houston J., Dharia S., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Fijal B., Jacobson J.G., Hoffmann V.P. Association of DRD2 and

- ANKK1 polymorphisms with prolactin increase in olanzapine-treated women // *Psychiatry Research*. 2011; 187 (1–2): 74–79. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.10.020.
62. Ikeda M., Yamanouchi Y., Kinoshita Y., Kitajima T., Yoshimura R., Hashimoto I.N. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia // *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (10): 1437–1443. DOI: 10.2217/14622416.9.10.1437.
 63. Hwu H-G., Hong C-J., Lee Y-L., Lee P-C., Lee S.F. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia // *Biological Psychiatry*. 1998; 44 (6): 483–487. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00134-6.
 64. Zhao A-L., Zhao J-P., Zhang Y-H., Xue Z-M., Chen J-D., Chen X-G. Dopamine d4 receptor gene exon iii polymorphism and interindividual variation in response to clozapine // *International Journal of Neuroscience*. 2005; 115 (11): 1539–1547. DOI: 10.1080/00207450590957863.
 65. Levitan R.D., Kaplan A.S., Davis C., Lam R.W., Kennedy J.L. A Season-of-Birth/DRD4 Interaction Predicts Maximal Body Mass Index in Women with Bulimia Nervosa // *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 1729–1733. DOI: 10.1038/npp.2010.38.
 66. Popp J., Leucht S., Heres S., Steimer W. DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT2C Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain // *The Pharmacogenomics Journal*. 2008; 9 (1): 71–77. DOI: 10.1038/tpj.2008.5.
 67. Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT1A Receptors as Targets for Agents to Treat Psychiatric Disorders: Rationale and Current Status of Research // *CNS Drugs*. 2013; 27 (9): 703–716. DOI: 10.1007/s40263-013-0071-0.
 68. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M-J., Kerwin R.W., Makoff A.J. The –1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity // *Biological Psychiatry*. 2004; 56 (6): 406–410. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.06.020.
 69. Lane H-Y., Liu Y-C., Huang C-L., Chang Y-C., Wu P-L., Lu C-T., Chang W-H. Risperidone-related Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006; 26 (2): 128–134. DOI: 10.1097/01.jcp.0000203196.65710.2b.
 70. Polsskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the C and T alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // *Journal of Neuroscience Research*. 2002; 67 (6): 812–822. DOI: 10.1002/jnr.10173.
 71. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Acion L., Miller D.D., Moline J., Tansey M.J., Schlechte J.A. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents // *Pharmacogenetics and Genomics*. 2009; 19 (5): 373–382. DOI: 10.1097/fpc.0b013e328329a60f.
 72. Davies M.A., Setola V., Strachan R.T., Sheffler D.J., Salay E., Hufeisen S.J., Roth B.L. Pharmacologic analysis of non-synonymous coding h5-HT2A SNPs reveals alterations in atypical antipsychotic and agonist efficacies // *The Pharmacogenomics Journal*. 2005; 6 (1): 42–51. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500342.
 73. Park Y-M., Chung Y-C., Lee S-H., Lee K-J., Kim H., Byun Y-C., Lee H-J. Weight gain associated with the α 2a-adrenergic receptor –1291 C/G polymorphism and olanzapine treatment // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2006; 141B (4): 394–397. DOI:10.1002/ajmg.b.30311
 74. Bolonna A., Arranz M., Munro J., Osborne S., Petouni M., Martinez M., Kerwin R. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // *Neuroscience Letters*. 2000; 280 (1): 65–68. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)01000-9.
 75. Sickert L., Müller D.J., Tiwari A.K., Shaikh S., Zai C., De Souza R., De Luca V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Association of the alpha 2A adrenergic receptor –1291C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European-Americans // *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (7): 1169–1176. DOI: 10.2217/pgs.09.43.
 76. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T., Kuroda S. Multiple Genetic Factors in Olanzapine-Induced Weight Gain in Schizophrenia Patients // *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69 (9): 1416–1422. DOI: 10.4088/jcp.v69n0909.
 77. Dionne I.J., Garant M.J., Nolan A.A., Pollin T.I., Lewis D.G., Shuldiner A.R., Poehlman E.T. Association between obesity and a polymorphism in the β 1-adrenoceptor gene (Gly389Arg ADRB1) in Caucasian women // *International Journal of Obesity*. 2002; 26 (5): 633–639. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801971.
 78. Mori Y., Kim-Motoyama H., Ito Y., Katakura T., Yasuda K., Ishiyama-Shigemoto Kadowaki T. The Gln-27Glu β 2-Adrenergic Receptor Variant Is Associated with Obesity Due to Subcutaneous Fat Accumulation in Japanese Men // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999; 258 (1): 138–140. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0607.
 79. Ehrenborg E., Skogsberg J., Ruotolo G., Large V., Eriksson P., Arner P., Hamsten A. The Q/E27 polymorphism in the beta2-adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinaemia involving triglyceride-rich lipoproteins // *Journal of Internal Medicine*. 2000; 247 (6): 651–656. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00669.x.
 80. Zhang X.Y., Tan Y.L., Zhou D.F., Haile C.N., Cao L.Y., Xu Q., Kosten T.R. Association of Clozapine-Induced Weight Gain With a Polymorphism in the Leptin Promoter Region in Patients With Chronic Schizophrenia in a Chinese Population // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27 (3): 246–251. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3180582412.
 81. Kang S-G., Lee H-J., Park Y-M., Choi J-E., Han C., Kim Y-K., Kim L. Possible association between the –2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine

- ine-induced weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008; 32 (1): 160–163. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.002.
82. Calarge C.A., Ellingrod V.L., Zimmerman B., Acion L., Sivitz W.I., Schlechte J.A. Leptin Gene –2548G/A variants predict risperidone-associated weight gain in children and adolescents // *Psychiatric Genetics*. 2009; 19 (6): 320–327. DOI: 10.1097/ypg.0b013e3283328e06.
83. Gregoor J.G., Weide J., Looovers H.M., van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting // *Pharmacogenomics*. 2011; 12 (6): 919–923. DOI: 10.2217/pgs.11.40.
84. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 33 (1): 11–17. DOI: 10.1097/jcp.0b013e31827d145a.
85. Vehof J., Risselada A.J., Al Hadithy A.F., Burger H., Snieder H., Wilffert B., Arends J., Wunderink L., Knegtering H., Wiersma D., Cohen D., Mulder H., Bruggeman R. “Association of genetic variants of the histamine H1 and muscarinic M3 receptors with BMI and HbA1c values in patients on antipsychotic medication” // *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 216 (2): 257–265. DOI:10.1007/s00213-011-2211-x.
86. Godlewska B.R., Olajosy-Hilkesberger L., Olajosy M., Limon J., Landowski J. Polymorphisms of the Histamine Receptor (H1HR) Gene Are Not Associated With Olanzapine-Induced Weight Gain // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013; 33 (3): 436–437. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3182900c9e.

Поступила в редакцию 16.07.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Насырова Регина Фаритовна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

Толмачев Михаил Юрьевич, мл. науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

Сычев Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва.

Яхин Каусар Камиллович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой психиатрии с курсом наркологии, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань.

Незнанов Николай Григорьевич, д-р мед. наук, профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

(✉) Насырова Регина Фаритовна, e-mail: reginaf@bekhterev.ru.

УДК 615.214.21-06:616-008.9

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-30–41

For citation: Nasyrova R.F., Tolmachev M.Yu., Sychev D.A., Yakhin K.K., Neznanov N.G. Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacogenetic aspect. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 30–41.

Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacogenetic aspect

Nasyrova R.F.¹, Tolmachev M.Yu.¹, Sychev D.A.², Yakhin K.K.³, Neznanov N.G.¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology
3, Bekhtereva Str., St.-Petersburg, 192019, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation

³ Kazan State Medical University
49, Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation

ABSTRACT

Antipsychotics are the main drug group in the treatment of disorders of the schizophrenic spectrum. At the same time, this drug group requires long-term use, has a narrow therapeutic breadth and a large spectrum and high severity of undesirable drug reactions, the manifestation of which is largely determined by the patient's genotype. In this connection, the severity of undesirable drug reactions in drugs of the first and second generation of antipsychotics is different. Atypical antipsychotics, unlike typical antipsychotics, have a significantly lower chance of causing extrapyramidal disorders, though they primarily induce metabolic side effects, consisting of significant weight changes, glucose metabolism dysregulation, and dyslipidemia. These unwanted drug reactions significantly reduce adherence to therapy and can lead to serious complications in the future. At the same time, experience with the use of atypical antipsychotics has shown that the severity of unwanted reactions differs within the group of atypical antipsychotics and, more importantly, even for one drug taken by different patients, is a variable index. The reason for this phenomenon lies in the polymorphism of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors involved in the metabolism of atypical antipsychotics and the different chemical structure of the drugs. The study of the effect of various combinations of polymorphic variants of the pharmacokinetic and pharmacodynamics factors on the development of antipsychotic-induced metabolic disorders is a complex and high-priority task of personalized medicine.

Key words: pharmacogenetics, antipsychotics, metabolic disorders, weight gain, pharmacodynamics factor, pharmacokinetic factor.

Received July 16.2017
Accepted November 08.2017

Nasyrova Regina F., DM, Leading Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation.

Tolmachev Mikhail Yu., Junior Researcher, Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation.

Sychev Dmitry A., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation.

Yakhin Kausar K., DM, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation.

Neznanov Nikolay G., DM, Professor, Director of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation.

(✉) **Nasyrova Regina F.**, e-mail: reginaf@bekhterev.ru.