

Изучение механизмов метаболических нарушений, индуцированных антипсихотическими препаратами: возможности использования клеточных моделей

Насырова Р.Ф.¹, Тепляшина В.В.¹, Иващенко Д.В.¹, Снопов С.А.²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,
² ФБГУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Терапия антипсихотическими препаратами и первой, и второй генерации сопровождается метаболическими побочными эффектами. Работами последних лет выявлены некоторые механизмы реализации антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений — центральные (индукция резистентности к гормону насыщения лептину, изменение уровня адипонектина, угнетающего глюконеогенез и повышающего чувствительность клеток к инсулину) и периферические (активация системы белков SREBP, осуществляющих транскрипцию генов биосинтеза холестерина и жирных кислот, наряду с ингибированием поздних этапов синтеза холестерина; а также изменения внутриклеточного транспорта холестерина). Перспективным является изучение взаимосвязи возникновения метаболических нарушений при лечении АП с изменениями продукции цитокинов и других факторов воспаления. Часть таких исследований, также как и исследований периферических механизмов побочных эффектов АП могут быть эффективно выполнены *in vitro* на моделях культивируемых клеток, в первую очередь, печеночного происхождения.

Ключевые слова: психические расстройства, антипсихотики, метаболические нарушения, клеточные культуры, гепатоциты, воспаление.

Study of mechanisms of antipsychotic-induced metabolic disturbances: potential for application of cellular models

Nasyrova R.F.¹, Teplyashina V.V.¹, Ivashchenko D.V.¹, Snopov S.A.²

¹SPb V.M. Bekhterev PNRI,
²FBSSI Cytology Institute of RAS, Saint-Petersburg

Summary. The therapy with antipsychotic drugs (AD) of the first and second generations is accompanied by metabolic side effects. The papers of recent years have revealed both central (induction of resistance to the satiety hormone leptin, change in level of adiponectin suppressing glyconeogenesis and elevating sensitivity of cells to insulin) and peripheral (activation of system of sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs), performing transcription of genes of cholesterol and fatty acid biosynthesis along with inhibition of late phases of synthesis of cholesterol as well as change in intracellular cholesterol transport) mechanisms of realization of antipsychotic-induced metabolic disturbances. The study of the interrelationship between emergence of metabolic disturbances under therapy with AD and changes in production of cytokines and other inflammation factors is promising. A part of such studies as well as studies of peripheral mechanisms of side effects of AD can be efficiently performed *in vitro* on the models of cultivated cells, first of all, hepatogenic ones.

Key words: mental disorders, antipsychotics, metabolic disturbances, cell cultures, hepatocytes, inflammation.

Список сокращений:

CRP — С-реактивный белок
CYP — ферменты цитохрома P450
FTO — ген, связанный с ожирением
HepG2 — печеночноклеточная линия гепато-
бластомы человека
IL — интерлейкин
INF — интерферон

SREBP — (sterol-regulated enzyme binding protein) — протеин, связывающий стерол-регулируемый фермент
TNF — фактор некроза опухоли
АП — антипсихотические препараты
ИМТ — индекса массы тела
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

Психические расстройства шизофренического спектра являются социально значимыми и характеризуются высоким уровнем потери трудоспособности и инвалидизации пациентов. Основными лекарственными средствами для терапии данных расстройств являются антипсихотики (АП), требующие длительного применения [1]. Данные препараты эффективны в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении,

но имеют широкий спектр нежелательных эффектов. Вместе с тем только небольшая часть пациентов достигает полной ремиссии при приеме АП [2]. Традиционно различают АП первой и второй генерации. Установлено, что АП второй генерации чаще вызывают метаболические нарушения, характеризующиеся увеличением веса, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа и т.д. [38]. Более 60% пациентов, страдающих шизофренией, имеют

ожирение [2, 62]. Антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения существенно снижают качество жизни пациентов и их приверженность к терапии. В многочисленных исследованиях установлено, что выраженность побочных эффектов от одного и того же препарата проявляется у пациентов по-разному [1]. Поэтому, для повышения эффективности и безопасности психофармакотерапии особую значимость приобретают изучение механизмов реализации нежелательных лекарственных реакций и поиск биомаркеров, влияющих на переносимость АП.

1. Механизмы развития метаболических нарушений, индуцированных антипсихотиками

К настоящему времени в изучении механизмов развития метаболических побочных эффектов АП достигнут определенный прогресс. Исследования показывают, что их фармакодинамическое взаимодействие происходит на двух уровнях: центральном (влияние АП на рецепторы и медиаторы центральной нервной системы, а также гормоны) и периферическом (непосредственное влияние на клетки периферических тканей).

Работы по изучению центральных механизмов метаболических нарушений позволили установить, что АП оказывают влияние на гормоны, участвующие в регуляции пищевого поведения [6, 51, 61, 70], и что центральные механизмы занимают основное место в реализации антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома.

Показано, что на фоне избыточного отложения жира АП повышают уровень лептина (гормона, отвечающего за чувство насыщения) в крови, что, однако, не приводит к снижению потребления пищи, поскольку у пациентов развивается резистентность к лептину. Развитие такой резистентности связывают как с конкурентной блокадой гистаминовых и серотониновых рецепторов АП, так и с невозможностью прохождения лептина через гемато-энцефалический барьер вследствие дислипидемии [49].

Установлено, что метаболические расстройства при приеме «атипичных» АП связаны и со средством данных препаратов к рецепторам гистамина (H1) и серотонина (5HT_{2C}). Блокада этих рецепторов ведет к нарушению активации системы про-опиомеланокортина в дугообразном ядре гипоталамуса и как следствие — повышение аппетита [36]. Однако, АП способны влиять на обмен веществ и путем изменения активности других звеньев системы регуляции пищевого поведения. Блокада гистаминовых рецепторов вторично создает лептинорезистентность. Показано, что ингибирование рецепторов дофамина приводит к общему снижению активности медиатора в лимбической системе. Инактивация D₂-рецепторов ведет к гиперпролактинемии, которая стимулирует анаболические процессы [67]. Показано также, что АП изменяют уровень синтезируемого адипоцитами гормона адипонектина, который

повышает чувствительность клеток к инсулину и угнетает глюконеогенез [7]. Данные эффекты адипонектина осуществляются в периферических клетках-мишенях через АМФ-активируемую протеин-киназу [32]. В работе Jassim G. и соавт., 2010 [31] рассмотрена связь полиморфизмов генов АМФ-активируемой протеин-киназы (PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, PRKAG1, PRKAG2, PRKAG3) и адипонектина (ADIPOQ) с приемом АП. Интерес ученых также вызывает протеинкиназа С, через этот фермент реализуются адипогенные эффекты АП, что было показано *in vitro* на культурах стволовых мышечных клеток [48]. Все перечисленные центральные механизмы ведут к разрастанию жировой ткани и повышенной потребности в приеме пищи.

Наряду с центральными механизмами, запускающими нарушения обмена веществ и набор веса при приеме АП, активно изучаются и периферические механизмы их воздействия на метаболизм холестерина и сложных липидов [57]. Поскольку ключевым органом углеводного и липидного обмена является печень; внимание исследователей направлено, в первую очередь, на изучение действия АП на клетки печени. Установлено, что некоторые АП (в частности, оланзапин) способны напрямую вызывать метаболические нарушения в гепатоцитах, — аналогичные тем, которые вызваны неалкогольной жировой болезнью печени: накопление липидов (стеатоз), расширенный фиброз, цирроз печени и в конечном итоге гепатоцеллюлярная карцинома [26].

На культуре клеточной линии HepG2 показано, что липогенные эффекты некоторых АП (оланзапин и клозапин) опосредованы через активацию системы SREBP (протеин, связывающий стерол-регулируемый фермент) — транскрипционных белков SREBP1 и SREBP2, повышающих транскрипцию генов биосинтеза холестерина и жирных кислот [23]. Гены, кодирующие белки семейства SREBP, наиболее часто являются кандидатами при изучении генетической обусловленности изменений липогенеза в периферических тканях [35]. Вместе с тем, зависимость экспрессии SREBP1 и SREBP2 генов от дозы и длительности курсового лечения АП остается пока не изученной.

Наряду с этим показано, что галоперидол, рisperидон, zipрасидон снижают биосинтез холестерина в разных клеточных культурах (HepG2, SH-SY5Y и HL-60) [53]. Данное снижение биосинтеза холестерина происходит за счет ингибирования на поздних этапах синтеза холестерина нескольких ферментативных стадий, осуществляемых Δ^7 -редуктазой, $\Delta^{8,7}$ -изомеразой и Δ^{14} -редуктазой, вследствие чего происходит накопление в клетках различных предшественников холестерина [12]. Происходящее снижение биосинтеза внутриклеточного холестерина под влиянием АП выглядит парадоксальным на фоне выявляемой активации транскрипции генов биосинтеза липидов системой SREBP. Высказано предположение, что такая активация транскрипции ге-

нов клеточного липогенеза является вторичной и запускается механизмом обратной связи вследствие снижения биосинтеза холестерина, происходящего под влиянием АП [22]. При этом, снижение синтеза холестерина сопровождается возрастанием биосинтеза сложных липидов — триглицеридов и фосфолипидов [68].

Помимо генов системы SREBP исследуются и другие возможные периферические мишени, на которые воздействуют АП. Показано, что АП влияют не только на биосинтез холестерина, но и на его транспорт в клетке. Известно, что липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) связываются и доставляются в лизосомы, где эфиры холестерина-ЛПНП гидролизуются в неэстерифицированный холестерин [35]. Несмотря на эти исследования, механизмы внутриклеточного транспорта ЛПНП из лизосом в другие органеллы клетки, а также механизмы ЛПНП-опосредованной регуляции клеточного метаболизма холестерина еще не установлены полностью.

В целом, можно суммировать, что механизмы влияния АП на периферические клетки (в первую очередь, печени, а также поджелудочной железы) пока недостаточно изучены. Накопленные на сегодняшний день данные о влиянии АП на синтез холестерина и липидов в клетках и на содержание этих метаболитов в биологических жидкостях еще не позволяют установить механизмы развития периферических антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений.

2. Перспективные биомаркеры метаболических нарушений при лечении АП

Установлено, что побочные эффекты от применения одних и тех же АП препаратов проявляются у пациентов в разной степени [62]. В настоящее время еще не определены биомаркеры, которые позволяли бы проводить раннее выявление развития метаболических нарушений при лечении АП. Обычно в качестве таких биомаркеров используют вещества, которые определяются в биологических жидкостях: глюкоза, холестерин, липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды, аспартат-аминотрансфераза, аланин-аминотрансфераза и др. Реже в роли биомаркеров определяют гены, кодирующие синтез этих веществ, а также полиморфизмы генов [29].

Наряду с адипонектином, который может быть использован в качестве биомаркера для выявления метаболических нарушений, выявлено, что с ожирением и избыточной массой тела ассоциирован ген FTO. Исследования, проведенные на мышах, показали, что белок FTO вовлечен в энергетический обмен и влияет на метаболизм в целом [14]. Данный ген у экспрессирован повсеместно в организме взрослого человека и плода, в частности высокий уровень его экспрессии наблюдается в мозге и панкреатических островках [25]. Были проведены исследования, которые выявили сильную ассоциацию между аллелями перво-

го интрона гена FTO с ожирением — как у детей, так и у взрослых [18]. Наиболее распространенный полиморфизм T/A (rs9939609) гена FTO хорошо изучен и показал свою значимость в большинстве независимых работ. Установлено, что аллель A гена FTO (частота в европейской популяции 39%) ассоциирован с повышением индекса массы тела (ИМТ) [25].

В поиске генетических факторов, предрасполагающих к развитию побочных эффектов, исследуются полиморфизмы генов, кодирующих центральные рецепторы для различных медиаторов. Достаточно изучены генетические полиморфизмы рецепторов дофамина [44], серотонина [58], гистамина [64]. Но в настоящее время не удалось выделить генетические полиморфизмы, вовлеченные в центральные механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений [69].

С другой стороны, в последние годы выявлена связь развития ожирения с полиморфизмами генов, кодирующих некоторые цитокины. Так, Andersson N. и соавт., 2009 [5] обнаружили, что наличие варианта rs4252041 (C>T) нетранслируемой области гена антагониста рецептора интерлейкина IL-1ra у мужчин ассоциирован с более низкими показателями ИМТ и низким процентом общего жира (%). В работе J. Um и соавт., 2011 выявлены два полиморфизма гена IL-1A — C-889T (rs1800587) и G+4845T (rs17561), связанных с увеличением ИМТ у здоровых женщин с избыточным весом [63].

Установлено, что интерлейкин IL-6 также участвует в развитии метаболических нарушений. Strandberg L. и соавт., 2008, обнаружили связь обоих полиморфизмов интерлейкин-1 beta (IL1B) -31T> C (rs1143627) и IL-6 -174 G>C (rs1800795), связанных с общей и региональной жировой массой у пожилых мужчин [59]. Интересно отметить, что -174C вариант IL-6, который обуславливает снижение производства IL-6, ассоциирован с более высоким ИМТ и высоким риском развития ожирения, резистентности к инсулину и высокого систолического артериального давления [30], в то время как вариант -174G связан с низкими концентрациями инсулина или глюкозы [10]. Andersson N. и соавт., 2010 [4] обнаружили, что IL-6 rs10242595A связан с низким ИМТ и общей жировой массой тела.

Таким образом, наиболее перспективными в изучении механизмов нарушений метаболизма и ожирения, индуцированных АП, могут оказаться исследования их связи с изменениями в продукции цитокинов и других факторов воспаления. Вполне вероятно, что при изучении антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений следует учитывать особенности функционирования иммунной системы пациентов, принимающих АП.

3. Влияние факторов воспаления на метаболические нарушения

В настоящее время уделяется особое внимание роли воспаления в развитии метаболических нарушений, при этом, иммунный дисбаланс и мета-

болические нарушения у пациентов с психическими нарушениями при приеме АП рассматриваются как единая проблема [24]. Есть доказательства, что противовоспалительные изменения способствуют развитию расстройств углеводного и липидного обмена. Так, действуя на местном уровне, АП способны активизировать выработку факторов воспаления [54]. У пациентов с психическими расстройствами обнаруживается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической крови и спинномозговой жидкости (ликвор), наряду с повышением уровней хемокинов и растворимых молекул адгезии [42, 50, 21].

Маркеры воспаления рассматриваются также в качестве индикаторов эффективности проводимой психофармакотерапии, в частности, таковыми определены IL-1B, IL-6, фактор некроза опухоли (TNF) и С-реактивный белок (CRP). На молекулярном уровне, провоспалительные цитокины, включая интерферон (INF), IL-1B и TNF, могут снизить доступность моноаминов — серотонина, дофамина и норадреналина [42]. По мнению некоторых авторов, TNF- α самостоятельно способен приводить к инсулинорезистентности [17]. Кроме того, данный цитокин активирует гены белков, участвующих в воспалительных реакциях, многих хемокинов, компонентов комплемента в жировой ткани, цитокинов и их рецепторов. TNF- α также вызывает различные изменения в экспрессии генов, принимающих участие в синтезе холестерина и жирных кислот в клетках печени [52].

Воспалительный процесс часто наблюдается в рамках общего ожирения (и метаболического синдрома), при которых имеет место хроническое воспаление [43]. В свою очередь, развитие гипергликемии и сахарного диабета 2 типа могут являться побочными факторами ожирения и воспаления (в частности, повышения уровней TNF- α и IL-6) которые способствуют развитию резистентности к инсулину [9]. В случаях потери веса у пациентов с ожирением может наблюдаться восстановление чувствительности клеток к инсулину и значительное снижение CRP и IL-6 [34]. Положительную корреляцию между показателями ожирения и воспалительными маркерами, в основном CRP, подтверждают и другие исследователи [11, 46].

Как известно, АП обладают иммуномодулирующей активностью, в частности, влияют на систему цитокинов [20]. При этом атипичные АП имеют более выраженный эффект в отношении противовоспалительных цитокинов по сравнению с типичными, что вероятно обуславливает некоторые различия в спектре эффективности и безопасности данных препаратов [45]. Отдельные исследования демонстрируют, что АП способны избирательно изменять компоненты иммунной системы [8]. Так, показана способность рисперидона и клозапина угнетать синтез IL-6, IL-8, IL-12 и повышать уровень IL-10 в сыворотке [13]. Установлено, что клозапин повреждает митохондрии и активизирует синтез IL-6 и IL-12 [15]. Мета-

анализ, проведенный Tourjman V. и соавт., 2013, подтверждает, что при приеме АП снижаются плазменные уровни IL-1B и INF [60]. Наряду с этими, имеется и сообщение о том, что в жировых клетках, выделенных у человека после лечения АП, повышен уровень экспрессии генов IL-1 и IL-8 [54].

Специфическое влияние АП на систему цитокинов приводит к ослаблению нейровоспалительных процессов. Показано, что длительная антипсихотическая терапия приводит к увеличению экспрессии противовоспалительных медиаторов (например, Sil-1ra, Sil-2R и IL-10) при одновременном снижении провоспалительных маркеров (например, IL-1, IL-2, IL-6, Sil-6R) [20, 41]. Выявлено, что оланзапин в эксперименте на крысах снижает уровень адипонектина и увеличивает концентрацию CRP в сыворотке, стимулирует разрастание жировой ткани [3], повышает плазменный уровень IL-1 и IL-8, изменяет состав микробиоты [16]. Есть сообщения, что генетическая изменчивость провоспалительных цитокинов связана с общим ожирением [10], с изменением массы тела во время лечения антипсихотиками [65]. Установлено, что сами воспалительные изменения при шизофрении также способны влиять на обменные процессы [37].

Все эти данные свидетельствуют об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений при шизофрении и приеме АП. В то же время, данная область исследований представляется недостаточно изученной. Таким образом, проведение фундаментальных исследований роли воспалительных факторов в развитии периферических механизмов антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений необходимо для понимания механизмов влияния антипсихотика на клеточный обмен веществ.

4. Возможности использования клеточных культур в качестве моделей *in vitro* для изучения периферических механизмов антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений

Большая часть исследований периферических механизмов метаболического действия АП проведена в экспериментах на лабораторных животных и на культивируемых клеточных линиях *in vitro*. Использование клеточных моделей является достаточно перспективным подходом для таких исследований. Так для изучения действия лекарственных препаратов на метаболизм клеток печени человека и для оценки риска их гепатотоксичности самой близкой моделью являются линейные культуры гепатоцитов [40, 28]. Действительно, первичные дифференцированные гепатоциты человека способны к пролиферации *in vitro* и к реакциям на воздействие патофизиологических факторов. В условиях культивирования *in vitro* данные клетки могут воспроизводить основные биохимические функции паренхимы печени, и в том

числе — способность метаболизировать лекарственные препараты [28]. Однако слишком малая доступность гепатоцитов человека, их короткий жизненный цикл при культивировании, быстрое снижение метаболической активности и их высокая изменчивость крайне ограничивают возможности их использования [39].

В качестве альтернативных моделей гепатоцитов в настоящее время предложены несколько клеточных линий гепатомы человека, таких как HepG2, Hep3B, Huh7, HepaRG [19]. Основными преимуществами данных линий перед первичными гепатоцитами являются их доступность, неограниченный срок культивирования, стабильный фенотип, сохранность ряда специфических функций печеночных клеток, удобство в работе и хорошая воспроизводимость результатов при оценке *in vitro* действия лекарственных средств [27]. В качестве недостатков по сравнению с клетками печени взрослого человека можно отметить недифференцированный фенотип опухолевых клеток, неполная сохранность некоторых функций зрелых гепатоцитов, низкие уровни (у отдельных клеточных линий) некоторых ферментов системы цитохрома P450 (CYP) [27]. Главным недостатком клеточных линий гепатомы — их низкая метаболическая активность по сравнению с первичными гепатоцитами, а достоинство — в том, что большинство линий сохраняют многие из функций, характерных для дифференцированных клеток печени [33].

Несмотря на указанные недостатки, клеточные линии гепатом широко используются для оценки цитотоксичности и особенностей метаболизма клеток под влиянием лекарственных препаратов. Среди наиболее используемых в научных исследованиях следует отметить печеночноклеточную линию гепатобластомы человека — HepG2. Данные клетки чрезвычайно высоко дифференцированы и обладают многими генотипическими особенностями нормальных клеток печени [55]. Показано, что клетки HepG2 имеют низкий уровень активности CYP, но обладают нормальными уровнями активности ферментов фазы биотрансформации II, за исключением УДФ-глюкуронилтрансферазы [66]. В частности, использование линии HepG2 по-

зволило изучить действие многих химических соединений (гепатотоксинов, лекарственных препаратов, химических веществ); о токсичности этих соединений по отношению к клеткам HepG2 судили по многим параметрам (их жизнеспособности, пролиферации, целостности мембраны, уровню АТФ, и т.д. [47, 56].

Таким образом, применение *in vitro* клеточных моделей в присутствии факторов воспаления для оценки периферических механизмов реализации метаболических побочных эффектов может оказаться весьма ценным для получения новых данных о механизмах развитии метаболических нарушений при приеме АП. Результаты исследований, проводимых на клеточных моделях, помогут спрогнозировать безопасность АП под влиянием модулирующих метаболические нарушения агентов.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют об общности патогенетических механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений при шизофрении и приеме АП. Действие АП на метаболизм осуществляется через центральные и периферические механизмы. Наличие провоспалительных изменений в организме, а также способность АП модулировать воспаление в тканях важно учитывать при изучении периферических побочных эффектов АП, и, в частности, при построении экспериментальных моделей. В настоящий момент, данная область исследований только начинает развиваться, и перспективным направлением является изучение периферических механизмов АП-индуцированных метаболических нарушений в модельных экспериментах на клеточных культурах, в том числе, в присутствии факторов воспаления. Проведение таких исследований может существенно расширить представления о патогенезе метаболических нарушений у пациентов, принимающих АП, и определить информативные биомаркеры, отражающие переносимость АП.

Исследование поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований (проект №16-34-60025)

Литература

1. 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. — С. 8-14. / Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhensky M.Ya., Mosolov S.N. [Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review)]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystva* [Modern Therapy of Mental Disorders]. 2014; 3: 8-14. (In Russ.).
2. Незнанов Н.Г., Мартынихин И.А., Тяньский Д.А., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Соко-

лян Н.А., Конради А.О., Денисенко А.Д. Шизофрения — фактор, увеличивающий риск развития метаболического синдрома. Результаты исследования с использованием метода подбора пар // Медицинский академический журнал. — 2013. — № 3(13). — С. 90-96. / Neznanov N.G., Martynikhin I.A., Tanyansky D.A., Rotar' O.P., Solntsev V.N., Sokolyan N.A., Konradi A.O., Denisenko A.D. [Schizophrenia is a factor increasing the risks of metabolic syndrome development. Findings of the research involving pair selection method]. *Meditinskiy akademicheskiy*

- zhurnal [Medical Academic Journal]. 2013; 3(13): 90-96. (In Russ.).
3. Adachi H., Yanai H., Hirowatari Y. The Underlying Mechanisms for Olanzapine-induced Hypertriglyceridemia // *J Clin Med Res.* — 2012. — V. 4 (3) — P.206-8
 4. Andersson N., Strandberg L., Nilsson S. et al. A variant near the interleukin-6 gene is associated with fat mass in Caucasian men // *Int J Obes (Lond).* — 2010. — V.34. — P.1011-1019
 5. Andersson N., Strandberg L., Nilsson S. et al. Variants of the interleukin-1 receptor antagonist gene are associated with fat mass in men // *Int J Obes (Lond).* — 2009. — V. 33. — P.525-533
 6. Balt S.L., Galloway G.P., Baggott M.J., Schwartz Z., Mendelson J. Mechanisms and genetics of anti-psychotic-associated weight gain // *Clin Pharmacol Ther.* — 2011. — V. 90(1). — P. 179-83
 7. Bartoli F., Crocarno C., Clerici M., Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: A comparative meta-analysis // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2015. — V.25 (10). — P.1767-74
 8. Basta-Kaim A., Szczyński E., Leśkiewicz M. et al. Maternal immune activation leads to age-related behavioral and immunological changes in male rat offspring — the effect of antipsychotic drugs // *Pharmacological reports.* — 2012. — V.64 (6). — P. 1400-10
 9. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur Cytokine Netw.* — 2006. V.17. — P. 4-12
 10. Berthier M.T., Paradis A.M., Tchernof A. et al. The interleukin 6-174G/C polymorphism is associated with indices of obesity in men // *J Hum Genet.* — 2003. — V.48. — P.14-19
 11. Bochud M., Marquant F., Marques-Vidal P.M., et al. Association between C-reactive protein and adiposity in women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2009. — V.94 (10). — P.3969-3977
 12. Canfrán-Duque A., Casado M.E., Pastor O. et al. Atypical antipsychotics alter cholesterol and fatty acid metabolism in vitro // *J Lipid Res.* — 2013. — V.54 (2). — P.310-24
 13. Chen M.L., Wu S., Tsai T.C., Wang L.K., Tsai F.M. Regulation of macrophage immune responses by antipsychotic drugs // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* — 2013. — V.35 (5). — P.573-80
 14. Church C., Lee S., Bagg E.A., McTaggart J.S. et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene // *PLoS Genet.* — 2009. — V. 5(8)
 15. Contreras-Shannon V., Heart D.L., Paredes R.M., Navaira E., Catano G., Maffi S.K., Wals-Bass C. Clozapine-induced mitochondria alterations and inflammation in brain and insulin-responsive cells // *PLoS One.* — 2013. — V. 8(3). — e59012.
 16. Davey K.J., O'Mahony S.M., Schellekens H., O'Sullivan O., Bienenstock J., Cotter P.D., Dinan T.G., Cryan J.F. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters // *Psychopharmacology (Berl).* — 2012. — V. 221(1). — P. 155-69.
 17. De Alvaro C., Teruel T., Hernandez R., Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner // *J Biol Chem.* — 2004. — V. 279(17). — P. 17070-8.
 18. Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity // *Nat Genet.* — 2007. — V.39 (6). — P.724-6
 19. Donato M.T., Jover R., Gomez-Lechon M.J. Hepatic cell lines for drug hepatotoxicity testing: limitations and strategies to upgrade their metabolic competence by gene engineering // *Curr Drug Metab.* — 2013. - V.14. — P.946-968.
 20. Drzyzga L., Obuchowicz E., Marciniowska A., Herman Z.S. Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs // *Brain Behav Immun.* — 2006. — V.20. — P. 532-545.
 21. Fernandes B. S. et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications // *Mol. Psychiatry.* — 2015 — V.87
 22. Fernø J., Skrede S., Vik-Mo A.O., Håvik B., Steen V.M. Drug-induced activation of SREBP-controlled lipogenic gene expression in CNS-related cell lines: marked differences between various antipsychotic drugs // *BMC Neurosci.* — 2006. — V. 7. — P. 69.
 23. Fernø J., Vik-Mo A.O., Jassim G., Håvik B., Berge K. et al. Acute clozapine exposure in vivo induces lipid accumulation and marked sequential changes in the expression of SREBP, PPAR, and LXR target genes in rat liver // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — V.203 (1). — P.73-84.
 24. Fonseka T.M., Müller D.J., Kennedy S.H. Inflammatory Cytokines and Antipsychotic-Induced Weight Gain: Review and Clinical Implications // *Mol Neuropsychiatry.* — 2016. — V.2. — P.1-14
 25. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science.* — 2007. — V.316 (5826). — P.889-94
 26. Girault E.M., Alkemade A., Foppen E. et al. Acute-peripheral but not central administration of olanzapine induces hyperglycemia associated with hepatic and extra-hepatic insulin resistance // *PLoS One.* — 2012. — V.7 (8). — e43244.
 27. Gómez-Lechón M.J., Tolosa L., Donato M.T. Cell-based models to predict human hepatotoxicity of drugs // *Rev. Toxicol.* — 2014. V.31. — P.149-156
 28. Gómez-Lechón, M.J., Donato, T., Ponsoda, X., Fabra, R., Trullenque, R., Castell, J.V. Isolation, culture and use of human hepatocytes in drug research in: J.V. Castell, M.J. Gómez-Lechón (Eds.) *In vitro methods in pharmaceutical research* // Academic Press, San Diego, CA. — 1997. — P. 129-153.
 29. Gonçalves P., Araújo J.R., Martel F. Antipsychotics-induced metabolic alterations: focus on adipose tissue and molecular mechanisms // *Eur Neuropsychopharmacol.* — 2015. — V.25 (1). — P.1-16.

30. Goyenechea E., Parra D., Martinez J.A. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight // *Metabolism*. — 2007. — V.56. — P.1643-1648.
31. Jassim G., Fernø J., Theisen F.M., Haberhausen M. et al. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. — 2011. — V.44 (1) — P.15-20.
32. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J Clin Invest*. — 2006. V.116 (7). — P.1784-92.
33. Kanebratt K.P., Andersson T.B. Evaluation of HepaRG cells as an in vitro model for human drug metabolism studies // *Drug Metab Dispos*. — 2008. — V.36. — P.1444-1452.
34. Kopp H.P., Kopp C.W., Festa A. et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2003. — V.23. — P.1042-1047.
35. Kristiana I., Sharpe L.J., Catts V.S., Lutze-Mann L.H., Brown A.J. Antipsychotic drugs upregulate lipogenic gene expression by disrupting intracellular trafficking of lipoprotein-derived cholesterol // *Pharmacogenomics J*. — 2010 — V.10(5). — P.396-407.
36. Kroeze W.K., Hufeisen S.J. et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — V. 28(3). — P. 519-526.
37. Leonard B.E., Schwarz M., Myint A.M. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? // *J Psychopharmacol*. — 2012. — V.26. — P.33-41.
38. Lett T.A., Wallace T.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications // *Mol Psychiatry*. — 2012 — V.17. — P.242-266.
39. Madan A., Graham R., Carroll K. et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes // *Drug Metab Dispos*. — 2003. — V.31. — P.421
40. Maurel P. The use of adult human hepatocytes in primary culture and other in vitro systems to investigate drug metabolism in man // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 1996. — V. 22. — P. 105-132.
41. Meyer U., Schwarz M.J., Muller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond // *Pharmacol Ther*. — 2011. — V.32. — P.96-110.
42. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target // *Nat Rev Immunol*. — 2016. — V.16 (1). — P.22-34.
43. Monteiro R., Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome // *Mediators Inflamm*. — 2010. — pii: 289645.
44. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J*. — 2012. — V. 12(2). — P.156-64.
45. Müller N., Myint A.M., Schwarz M.J. Inflammation in schizophrenia // *Adv Protein Chem Struct Biol*. — 2012. — V.88. — P.49-68.
46. Nijhuis J., Rensen S.S., Slaats Y., et al. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation // *Obesity*. — 2009. — V.17 (11). — P. 2014-2018.
47. O'Brien P.J., Irwin W., Diaz D. et al. High concordance of drug-induced human hepatotoxicity with in vitro cytotoxicity measured in a novel cell-based model using high content screening // *Arch Toxicol*. — 2006. V.80. — P.580-604.
48. Pavan C., Vindigni V., Michelotto L., Rimessi A. et al. Weight gain related to treatment with atypical antipsychotics is due to activation of PKC- β // *Pharmacogenomics J*. — 2010. — V. 10(5). — P.408-17.
49. Perez-Iglesias R., Vazquez-Barquero J.L., Amado J.A. et al. Effect of antipsychotics on peptides involved in energy balance in drug-naive psychotic patients after 1 year of treatment // *J Clin Psychopharmacol*. — 2008. — V.28 (3). — P.289-95.
50. Raison C. L. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — V.70. — P.31-41
51. Risselada A.J., Mulder H., Heerdink E.R., Egberts T.C. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review // *Pharmacogenomics*. — 2011. — V. 12(8). — P. 1213-27.
52. Ruan H., Miles P.D., Ladd C.M. et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance // *Diabetes*. — 2002. — V.51 (11). — P.3176-88.
53. Sánchez-Wandelmer J., Hernández-Pinto A.M., Cano S. et al. Effects of the antipsychotic drug haloperidol on the somatostatinergic system in SH-SY5Y neuroblastoma cells // *J Neurochem*. — 2009. — V. 110(2). — P. 631-40.
54. Sárvari A.K., Veréb Z., Uray I.P., Fésüs L., Balajthy Z. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro // *Biochem Biophys Res Commun*. — 2014. — V.450. — P. 1383-1389.
55. Sassa S., Sugita O., Galbraith R.A., Kappas A. Drug metabolism by the human hepatoma cell, HepG2 // *Biochem Biophys Res Commun*. — 1987. — V.143. — P. 52-57
56. Schoonen W.G., Stevenson J.C., Westerink W.M., Horbach G.J. Cytotoxic effects of 109 reference compounds on rat H4IIE and human HepG2 hepatocytes. III: Mechanistic assays on oxygen consumption with MitoXpress and NAD (P)H production with Alamar Blue // *Toxicol In Vitro*. — 2012. — V.26. — P. 511-525.

57. Sertié A.L., Suzuki A.M., Sertié R.A. et al. Effects of antipsychotics with different weight gain liabilities on human in vitro models of adipose tissue differentiation and metabolism // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. — 2011. — V.35 (8). — P.1884-90
58. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis // *Pharmacogenomics*. — 2010. — V.11(11). — P.1561-71.
59. Strandberg L., Mellstrom D., Ljunggren O. et al. IL6 and IL1B polymorphisms are associated with fat mass in older men: the MrOS Study Sweden // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — V.16. — P.710-713.
60. Tourjman V., Kouassi E., Koue M.E. et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophrenia Research*. — 2013. — V. 151(1-3). — P.43-47
61. Tsai S.J. Is mania caused by overactivity of central brain-derived neurotrophic factor? // *Med Hypotheses*. — 2004. — V. 62(1). — P.19-22.
62. Uçok A., Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview // *World Psychiatry*. — 2008. — V. 7(1). — P. 58-62.
63. Um J.Y., Rim H.K., Kim S.J., Kim H.L., Hong S.H. Functional polymorphism of IL-1 alpha and its potential role in obesity in humans and mice // *PLoS One*. — 2011. — V.6. — e29524.
64. Vehof J., Risselada A.J., Hadithy A.F., Burger H. et al. 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. — P.216 (2). — V.257-65.
65. Wang Y.C., Bai Y.M., Chen J.Y., Lin C.C., Lai I.C., Liou Y.J. Genetic association between TNF-alpha -308 G>A polymorphism and longitudinal weight change during clozapine treatment // *Hum Psychopharmacol*. — 2010. — V.25. — P.303-309.
66. Westerink W.M.A., Schoonen W.G. Phase II enzyme levels in HepG2 cells and cryopreserved primary human hepatocytes and their induction in HepG2 cells // *Toxicol In Vitro*. — 2007. — V.21. — P.1592-1602
67. Xu Y., Jones J.E., Kohno D. et al. 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis // *Neuron*. — 2008. — V. 60(4). — P. 582-589.
68. Yang L.H., Chen T.M., Yu S.T., Chen Y.H. Olanzapine induces SREBP-1-related adipogenesis in 3T3-L1 cells // *Pharmacol Res*. — 2007. — V.56 (3). — P. 202-8.
69. Zhang J.P., Malhotra A.K. Genetics of schizophrenia: What do we know? // *Curr Psychiatry*. — 2013. — V.12 (3). — P.24-33.
70. Zhang X.Y., Zhou D.F., Wu G.Y. et al. BDNF levels and genotype are associated with antipsychotic-induced weight gain in patients with chronic schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. — 2008. — V.33 (9). — P. 2200-5.

Сведения об авторах

Насырова Регина Фаритовна — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психических больных Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Тепляшина Вера Вадимовна — младший научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: tervera@gmail.com

Иващенко Дмитрий Владимирович — клинический ординатор Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: dvi1991@yandex.ru

Снопов Сергей Александрович — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории цитологии опухолевого роста Института цитологии РАН. E-mail: serge812snop@gmail.com