

Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы

Насырова Р.Ф.¹, Сивакова Н.А.¹, Иващенко Д.В.¹, Сосин Д.Н.¹, Ершов Е.Е.², Сосина К.А.¹, Ахметова Л.Ш.³, Воликова О.В.⁴, Бейбалаева Т.З.³, Незнанов Н.Г.¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,

² СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»,

³ Казанский государственный медицинский университет,

⁴ Алтайский государственный медицинский университет

Резюме. Антипсихотики являются основными лекарственными препаратами при лечении шизофрении и других психических расстройств. По литературным данным до 60% больных шизофренией имеют антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения. Основной задачей фармакогенетических исследований является поиск предикторов ответа на терапию, а так же определение вероятности развития нежелательных явлений. Проанализированы основные результаты в области фармакогенетики метаболических нарушений. В последнее время был достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений, которые подтвердили результаты предыдущих исследований и выявили новые гены-кандидаты. Неоднозначные результаты в фармакогенетических исследованиях, вероятно, являются отражением сложности патогенеза, влиянием множества эпигенетических факторов на механизмы развития, что требует усложнения дизайна исследований, направленных на выявление генов-кандидатов, участвующих в реализации метаболических нарушений при приеме нейролептиков. Включение фармакогенетического подхода в клинические рекомендации необходимо, но в настоящее время затруднено, что связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркеров и их этнической гетерогенностью. Применение фармакогенетического тестирования совершенствует рациональную терапию и способствует обеспечению максимально эффективного и безопасного лечения.

Ключевые слова: антипсихотики, персонализированная медицина, шизофрения, метаболические нарушения, фармакогенетика.

Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art

Nasyrova R.F.¹, Sivakova N.A.¹, Ivashchenko D.V.¹, Sosin D.N.¹, Ershov E.E.², Sosina K.A.¹, Akhmetova L.Sh.³, Volikova O.V.⁴, Beybalayeva T.Z.³, Neznanov N.G.¹

¹ St.-Petersburg V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute

² St.-Petersburg Psychiatric Hospital №1 named after P.P. Kaschenko

³ Kazan State Medical University

⁴ Altai State Medical University

Summary. Antipsychotics are the main pharmaceutical agents in treatment of schizophrenia and other mental disorders. According to literature data up to 60% of patients with schizophrenia have antipsychotic-induced metabolic disturbances. The main objective of pharmacogenetic studies is search for predictors of the response to therapy and definition of likelihood of development of undesirable phenomena. The main findings in the field of pharmacogenetics of metabolic disturbances were analysed. Recently, significant progress in the field of pharmacogenetic research was made which confirmed results of the previous studies and revealed new candidate genes. Ambiguous results in pharmacogenetic studies may be a reflection of complexity of pathogenesis of antipsychotic-induced weight gain, an influence of a set of epigenetic factors on mechanisms of its development. All this complicates design of the studies directed at identification of the candidate genes participating in realization of metabolic disturbances during intake of neuroleptics. Improvement of pharmacogenetic studies will provide the best understanding of how these genes are associated with antipsychotic-induced metabolic disturbances. Inclusion of pharmacogenetic approach in clinical guidelines is necessary, but now it is complicated that is associated mainly with the insufficient level of validity of the genetic markers studied and their ethnic heterogeneity. Use of pharmacogenetic testing improves rational therapy and contributes to the most efficient and safe therapy.

Key words: antipsychotics, personalized medicine, schizophrenia, metabolic disturbances, pharmacogenetics.

В последние десятилетие все больше внимание уделяется персонализации терапии, как пониманию необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту. В настоящее время при выборе антипсихотической терапии отмеча-

ется важная роль генетических факторов [14, 30]. Антипсихотики (нейролептики) являются основными лекарственными препаратами при лечении шизофрении, а также они применяются при различных аффективных нарушениях, обсессивно-

компульсивном расстройстве и нарушениях поведения [2, 74]. При применении антипсихотиков, помимо эффективности препарата, достаточно большое значение придаётся его безопасности [3]. Проведённые раннее исследования показали, что метаболические расстройства и набор веса у пациентов зависят от получаемого нейролептика и его дозы [1, 5, 40, 71]. Большинство антипсихотиков, в большей степени II поколения, связаны с существенным набором веса, что является ведущим фактором нон-комплаентности пациентов и представляет значительный риск развития метаболических изменений таких как, нарушения углеводного и липидного обменов и сердечно-сосудистых расстройств, в том числе внезапной смерти [5, 45]. Центральным звеном регуляции пищевого поведения являются системы про-опиомеланокортина и нейропептида Y в дугообразном ядре гипоталамуса, синтез которых регулируется грелином, лептином, серотонином, гистамином, фактором некроза опухоли- α , β -клетками поджелудочной железы. Влияние на любой из перечисленных гормонов и медиаторов приводит к дисбалансу синтеза нейропептида Y и про-опиомеланокортина, выражаясь в сдвиге пищевого поведения в сторону увеличения или снижения приёма пищи [3]. По литературным данным до 60% больных шизофренией имеют антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения [5]. В связи с выраженностью побочных эффектов, несмотря на эффективность антипсихотиков, длительное лечение часто прерывается.

По данным исследований последнего десятилетия, именно индивидуальные особенности каждого пациента играют важную роль при применении антипсихотиков. Их недооценка может привести к неудовлетворительному эффекту антипсихотической терапии по причине неэффективности или раннего развития серьёзных побочных эффектов [40]. Однако, до настоящего времени подбор терапии антипсихотиками осуществляется эмпирическим определением оптимальной дозы между максимально эффективной и минимально токсичной [44]. Вероятно, поэтому основной задачей фармакогенетических исследований является поиск предикторов ответа на терапию, а так же определение вероятности развития побочных эффектов [19]. В многочисленных исследованиях отмечено, что выраженность побочных эффектов от одного препарата по-разному проявляется у пациентов. Это привело к поиску биомаркёров, влияющих на переносимость нейролептиков. С развитием фармакогенетики, наиболее активно стали изучаться именно генетические факторы риска развития побочных эффектов [19].

Дизайн большинства фармакогенетических исследований основан, как правило, на изучении генов-кандидатов. Исследуются однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) или больший участок ДНК, кодирующий ген, который задействован в механизме реализации терапевтического ответа или побочных эффектов. Всему этому способствует развитие лабораторных методов, GWAS-

анализа. Однако, несмотря на некоторые данные достижения, существует несоответствие научных исследований, а также трудности при переводе различных открытий в применение практическом здравоохранении [19].

В настоящей статье мы предприняли попытку проанализировать успехи, достигнутые в области фармакогенетики метаболических нарушений и антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела. В последнее время был достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики исследований, подтвердив результаты предыдущих изучений и открытие новых генетических факторов. Наиболее вероятно, что на выраженность побочных эффектов при приёме нейролептиков влияют генетические факторы, которые подразделяются на фармакокинетические и фармакодинамические.

К факторам, задействованным в **фармакокинетике** антипсихотиков, относятся: комплекс ферментов цитохрома P450 и гликопротеин P. Большинство психотропных препаратов, включая нейролептики, метаболизируются ферментами системы цитохромов. Антипсихотики являются субстратами следующих цитохромов: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5 и CYP3A7. Для ферментов системы цитохрома традиционно выделяют следующие генетически детерминированные фенотипы: «медленные» метаболизаторы (PM от англ. poor metabolizers) с низкой активностью ферментов, (носители двух неактивных аллелей), «быстрые» метаболизаторы (EM от англ. extensive metabolizers) с нормальной активностью, имеющих две функциональные аллели, «промежуточные» метаболизаторы (IM от англ. Intermediate metabolizers), имеющих умеренную активность ферментов, сопряжённую с двумя дефектными аллелями или одной нефункциональной аллелью. Также выделяют группу «ультрабыстрых» метаболизаторов (UEM от англ. ultraextensive metabolizers), имеющих более двух функциональных аллелей [10, 15]. За «медленный» тип метаболизма фермента CYP2D6 отвечают, как правило, 4 аллеля: CYP2D6*3, *4, *5 и *6. «Быстрый» тип формируется при наличии CYP2D6*1 (дупликация этого аллеля приводит к «ультрабыстрому» метаболизму). Наконец, «промежуточный» метаболизм чаще ассоциирован с CYP2D6*2, *9 и *10 [6]. Распространение различных вариантов гена CYP2D6 отличается в зависимости от расы: 1-2 % европейцев относятся к ультрабыстрым метаболизаторам и 5-10% к медленным, тогда как 1-2% азиатов являются медленными метаболизаторами, а 30-40% населения Северной Африки принадлежат к числу ультрабыстрых метаболизаторов и 1% к медленным [84]. По данным исследования фармакогенетических факторов, которые влияют на увеличение веса посредством изменения метаболизма нейролептика, проведённого в азиатской популяции установлено, что полиморфизм CYP2D6*10 (медленный метаболизатор) встречается почти у 50% представителей азиатских субпопуляций [33]. Дикий тип (*1/*1) ассоциирован с меньшим

набором веса при приёме нейролептиков, чем гетеро- или гомозиготное носительство аллеля *CYP2D6*10* [35]. Корреляции между полиморфизмами *CYP2D6*4*, *CYP1A2*1C*, *CYP1A2*1F* и набором веса выявлено не было [35]. Но в одном из исследований были получены сведения о том, что полиморфизмы *CYP2D6*3* и **4* приводят к значительному набору веса у европейцев, получающих оланзапин [18].

Другой фармакокинетический фермент — гликопротеин P — кодируется геном *MDR1*. Данный фермент участвует в транспорте активных веществ в ЦНС. Гликопротеин P является представителем семейства ABC-переносчиков и участвует в трансмембранном транспорте различных веществ, включая токсины, пептиды и лекарственные препараты. В частности именно он обеспечивает перенос лекарственных веществ в системе гематоэнцефалического барьера [54]. Изменение его транспортной активности влияет на внутриголовную концентрацию препаратов — тем самым воздействует на лекарственный ответ [19]. D.W. Boulton с коллегами еще в 2002 году показали в условиях *in vitro*, что *ABCB1* существенным образом влияет на прохождение различных антипсихотиков через гематоэнцефалический барьер [7].

Клинически гликопротеин P влияет на фармакокинетику своих субстратов, ограничивая абсорбцию из кишечника, пенетрацию в ткани и ускоряя элиминацию [46]. Наиболее известные субстраты гликопротеина P: оланзапин, клозапин, кветиапин, рисперидон [21]. Работы, посвященные влиянию полиморфизмов *MDR1* на ассоциированный с антипсихотиками набор веса, были рассмотрены в обзоре A.J. Risselada et al. (2011) [60]. В статье M.R. Kuzman et al. (2008) был сделан вывод, что полиморфизмы G2677T (rs2032582, экзон 21) и C3435T (rs045642, экзон 26) гена *MDR1* связаны с набором веса при приёме рисперидона. Аллели 2677T и 3435T приводят к снижению функции гликопротеина P, что выражается в повышенной концентрации его субстратов в сыворотке и, возможно, в ЦНС. Как следствие, приём рисперидона у таких пациентов приводил к набору массы тела [34]. Для оланзапина аналогичная связь не подтвердилась [32]. Однако есть мнение о влиянии полиморфизмов *MDR1* на выраженность побочных эффектов при приёме оланзапина [9]. Так или иначе, сниженная активность гликопротеина P приводит к повышению уровня его субстратов в сыворотке и в ЦНС, что означает лучший ответ на терапию, но и больший риск побочных эффектов [21].

Основными **фармакодинамическими факторами** считаются серотониновые (5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}) и гистаминовые (H_{1R}) рецепторы, блокада которых влияет на набор веса. Однако обнаружена связь и многих других медиаторных систем с набором веса при приёме нейролептиков, представленные в таблицах 1-4.

Серотонинергическая система, как известно, является мишенью антипсихотиков второго поколения. Рецепторы серотонина, как наиболее тесно

связанные с эффективностью и побочными эффектами нейролептиков второго поколения, достаточно хорошо исследованы (табл. 1). Наибольший уровень доказательности демонстрируют работы, посвященные полиморфизму гена 5-HT_{2C}-759C/T (rs3813929) [37]. По результатам проведенных мета-анализов, V. de Luca et al. (2007), а позднее M.N. Sicard et al. (2010) установили, что -759C/T влияет на антипсихотик-ассоциированный набор веса, больший риск наблюдается у носителей аллеля C [13, 64]. В современной литературе встречаются работы, изучающие влияние на набор веса при приёме нейролептиков и других полиморфизмов гена 5-HT_{2C}: Cys23Ser (rs6318), 697 G/C (rs518147), 997 G/A (rs3813928), rs1414334 и 1165 A/G (rs498207), а так же гена 5-HT_{2A} (102T/C) и гена 5-HT₆ (267T/C), результаты которых представлены в таблице 1 [22, 25, 50, 55, 64, 76, 82]. См. таблицу 1.

Гистаминергическая система вовлечена в реализацию эффекта лептина. Наибольшим средством к H₁ рецепторам обладают оланзапин и клозапин, как следствие, эти нейролептики приводят к большему набору веса [85]. Основные данные проведенных исследований, подтверждающие и опровергающие связь полиморфизмов генов рецепторов гистамина H_{1R}/H_{2R}/H_{3R} с прибавкой массы тела при приёме нейролептиков, представлены в таблице 2.

Также, имеются сведения, что агонисты гистаминовых рецепторов приводят в действие гипоталамическую АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK1) [17]. Этот фермент исследуется совсем недавно, однако уже есть положительные результаты генетических исследований. Имеются работы, посвященные разработке методов лечения ожирения у пациентов, получающих нейролептики, путём воздействия на систему H_{1R}-AMPK [27]. R.P. Souza et al. (2012) доказали наличие связи полиморфизмов генов субъединиц PRKAB2 и PRKAA2 с набором веса при терапии клозапином и оланзапином [68].

Лептин также достаточно активно изучается с генетической точки зрения. Наиболее активно изучается полиморфизм 2548A/G (rs7799039) гена *LEP*. Результаты проведенных исследований на азиатской и европейской популяциях данного полиморфизма гена лептина представлены в таблице 3. Предполагается половой фактор во влиянии экспрессии лептина на увеличение массы тела. См. таблицу 3.

Исследования на азиатской популяции показали влияние этого полиморфизма на прибавку веса, причём достоверно у мужчин [39, 48, 89]. У европейских пациентов генотип GG увеличивал риск набора веса у мужчин, а генотип AA — у женщин [24]. есть данные о строгом взаимодействии полиморфизмов 5-HT_{2C}-759C/T и *LEP* 2548G/A, их влиянии на увеличение массы тела [88]. В литературе есть исследования других полиморфизмов гена *LEP* — rs4731426 C/G [69]. При изучении гена рецептора лептина *LEPR*, выявлено, что полиморфизмы rs137101 (аллель 223Arg)

Таблица 1. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: гены рецепторов серотонина

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число пациентов (человек)	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
5-HTR2C	-759C/T (rs3813929)	Шизофрения	НД	139	НД	Европеоиды	Ассоциация с набором веса	De Luca V et al. (2007)	12
5-HTR2C	697 G/C (rs518147)	Шизофрения	НД	205	НД	Европеоиды	Ассоциация с набором веса	Sicard MN et al. (2010)	64
5-HTR2C	Cys23Ser (rs6318)	Шизофрения	Оланзапин	164	8-24 недели	Монголоиды	Ассоциация с высоким риском набора веса	Ujike H et al. (2008)	82
5-HTR2C	rs498207, rs3813928 и rs3813929	Шизофрения	рисперидон, амисульприд или кветиапин, клозапин, оланзапин	128	6 недель	Европеоиды	Ассоциация с набором веса	Opgen-Rhein C et al. (2010)	55
5-HTR2C	-759C/T (rs3813929), 697 G/C (rs518147), Cys23Ser (rs6318)	шизофрения шизоаффективное расстройство	Клозапин Оланзапин	46	6 месяцев	Европеоиды	Гаплотип С (-759C, -697C, 23Ser) ассоциирован с большим риском увеличения ИМТ. Гаплотип А (-759C, -697G, 23Cys) ассоциирован с ожирением	Gunes A et al. (2009)	25
5-HTR2A	102T/C	Шизофрения	Оланзапин	164	8-24 недели	Монголоиды	102С ассоциирован с высоким риском набора веса	Ujike H et al. (2008) [...]	82
5-HTR2A	102T/C, 452His/Try (rs6314), 1438A/G rs6311 (rs6311)	НД	Клозапин Оланзапин	46	6 месяцев	Европеоиды	Гаплотип 2 (-1438A, 102T,452His) ассоциирован с большей концентрацией С-пептида в плазме и метаболическими нарушениями	Gunes A et al. (2009) [...]	25

или -2548G и rs8179183 (656N/K) были ассоциированы с прибавкой веса, получавших респиридон и оланзапин [16, 24, 62]. Помимо положительных, есть и негативные результаты относительно гена *LEPR* [58]. Из описанного можно заключить, что полиморфизмы генов лептина и его рецепторов ещё недостаточно хорошо изучены, несмотря на их доказанную важную роль в реализации побочного эффекта.

Нейропептид Y секретируется в гипоталамусе и оказывает орексигенный эффект. При изучении полиморфизмов гена нейропептида Y (rs1468271) и рецептора Y5 (rs6837793, rs1100494) было выявлено, что только rs6837793 был связан с при-

бавкой массы тела у пациентов, принимавших респиридон; для оланзапина аналогичной ассоциации не было показано (табл. 4) [62]. A.K. Tiwari et al. (2013) при изучении 5 полиморфизмов гена нейропептида Y (*NPY*(rs10551063, rs16147, rs5573, rs5574 и rs16475), выявил связь трёх полиморфизмов с набором веса у пациентов: аллель С rs16147, rs5573 и rs5574 [78]. См. таблицу 4.

Однако исследований генетических полиморфизмов данного нейромодулятора ещё очень мало. Многие современные исследования изучают влияние нейропептида Y на набор веса путём определения его концентрации в плазме крови или в тканях мозга. Таким образом, несмотря на много-

Таблица 2. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: гены рецепторов гистамина

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число пациентов	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
H1R	rs346074 rs346070	Психические расстройства, за исключением аффективных	Клозапин Оланзапин Рisperидон Кветиапин Арипипразол	430	12 недель	Европейцы	Ассоциация аллеля А rs346074 и аллеля Т rs346070 с увеличением ИМТ	Vehof J et al. (2011)	83
H1R	449Leu/Ser	Шизофрения	Оланзапин	164	8-24 недели	Монгоиды	Нет ассоциации с набором веса	Ujike H et al. (2008)	82
H1R	Glu349Asp	НД	НД	85	НД	Монгоиды	Нет ассоциации с набором веса	Wu R et al. (2011)	87

Таблица 3. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: ген лептина

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
LEP	2548A/G (rs7799039)	Шизофрения	НД	73	9 месяцев	Европейцы	Ассоциация с набором веса при длительной терапии (более 3 мес)	Templeman LA et al. (2005)	75
LEP	НД	Шизофрения	Клозапин	102	НД	Монгоиды	Ассоциация с набором веса у мужчин	Zhang XY et al. (2007)	90
LEP	НД	1-й эпизод	галоперидол, оланзапин, рисперидон, зипразидон, арипипразол кветиапин	205	12 месяцев	Европейцы	Нет ассоциации с набором веса	Perez-Iglesias R et al. (2010)	58
LEP	rs7799039, rs10954173, rs3828942	Шизофрения/ Шизоаффективное расстройство	НД	181	НД	Европейцы	Ассоциация rs7799039-G и rs3828942-G с набором веса	Brandl EJ et al. (2012) [44]	8
LEPR	Q223R (rs1137101)	Шизофрения	Оланзапин	37	6 недель	Европейцы	Ассоциация с набором веса при носительстве аллеля G и высоком уровне Оланзапина в плазме	Ellingrod VL et al. (2007) [...]	16
LE LEPR PR	Q223R (rs1137101), 2548G/A SNP (rs7799039)	НД	НД	141	НД	Европейцы	Ассоциация с набором веса у женщин, у мужчин ассоциации с набором веса не выявлено	Gregoor JG et al. (2011)	24
LEPR	656N/K (rs8179183)	НД	Оланзапин	67	НД	Европейцы	Нет ассоциации с набором веса	Ruaño G et al. (2007)	62
LEPR	НД	НД	Рisperидон	101	НД	Европейцы	Ассоциация с набором веса		

Таблица 4. Фармакодинамические факторы, ассоциированные с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков: ген нейропептида Y

Ген	Полиморфизмы	Диагноз	Препарат	Число пациентов (человек)	Срок наблюдения	Популяция	Результат	Автор	Ссылка
NPY	rs10551063 rs16147 rs5573 rs5574 rs16475	НД	Клозапин/ Оланзапин	226	14 недель	Европеоиды	Ассоциация аллеля С rs16147, rs5573, rs5574 с набором веса	Tiwari AK et al. (2013)	78
	rs1468271	НД	Оланзапин	67	НД	Европеоиды	Нет ассоциации с набором веса	Ruaño G et al. (2007)	62
	Рисперидон		101	НД					
NPYR5	rs6837793 rs11100494	НД	Оланзапин	67	НД	Европеоиды	Нет ассоциация с набором веса	Ruaño G et al. (2007)	62
NPYR5	НД		Рисперидон	101	НД	Европеоиды	Ассоциация с набором веса		

обещающие результаты, участие данного гормона в реализации антипсихотик-индуцированных метаболических нарушениях требует более тщательного изучения.

Адренергическая система. Блокада адренорецепторов приводит к снижению липолиза и набору веса. Наиболее изучаемыми являются альфа-2-адренорецепторы, кодируемые геном *ADRA2A* [82]. Выявлено, что полиморфизм 1291 C/G (rs1800544) в промоторной области *ADRA2A* связан с набором веса при терапии клозапином или оланзапином, при этом для пациенты азиатской популяции характерно наличие аллеля 1291G [56], для европейцев-аллеля 1291C [65], что говорит об этнических особенностях данного гена. Имеются также результаты исследований, проведенных на европеоидах, опровергающие влияние полиморфизмов 1291 C/G на увеличение массы тела при приеме антипсихотиков [12, 61]. Полиморфизмы Trp64Arg (rs4994) гена *ADRB3*, кодирующего бета-3-адренорецепторы, пока еще мало изучены, имеются доказательства связи генотипа Arg/Arg с набором веса при лечении оланзапином [82], а есть опровержения какого-либо влияния *ADRB3* на метаболические расстройства [81]. Работа S. Takeuchi et al. (2012) выявила связь генотипа Arg/Arg с увеличением индекса массы тела, но на здоровых добровольцах вне связи с приемом нейролептиков [73]. Данный полиморфизм встречается редко, возможно, имеет значение только для азиатской популяции.

Мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) оказывает влияние на пищевое поведение, злоупотребление пищей и контроль веса. Работы по изучению полиморфизма *BDNF* 66Val/Met (rs6265) показывают противоречивые результаты. Наряду с отрицанием роли данного полиморфизма в увеличении веса при приеме нейролептиков [80], есть положительные результаты, с разным мнением о том,

какой конкретно аллель связан с набором веса: Met или Val [60]. Проведенный расширенный геномный ассоциативный анализ (GWAS) показал наличие связи rs6265 ($P = 5,1 \times 10^{10}$; размер эффекта = $4,58 \pm 0,73$) и rs925946 ($P = 8,5 \times 10^{10}$; размер эффекта = $3,85 \pm 0,63$) с индексом массы тела, без учета приема нейролептиков [77].

Дофаминергическая система. Относительно немного исследований говорят о связи полиморфизмов генов рецепторов дофамина и прибавки массы тела при приеме нейролептиков [60]. Н.У. Lane et al. (2006) не подтвердили влияния полиморфизмов генов рецепторов дофамина D1, D2 и D3 (соответственно, *DRD1*, *DRD2* и *DRD3*) на увеличение веса при приеме рисперидона [35]. В свою очередь, работа C.J. Hong et al. (2010) обнаружила четкую связь между носительством *DRD2* rs4436578 C/C и набором веса по сравнению с носителями аллеля T [26]. Другой полиморфизм гена *DRD2* rs2440390(A/G), был изучен J.P. Houston et al. (2012) на пациентах без шизофрении. Носители аллеля A продемонстрировали значимо большую прибавку массы тела при приеме оланзапина [38]. Исследования полиморфизма — 141C Ins/ Del (rs1799732) также дали положительный результат: носители аллеля Del более склонны к набору веса ($p=0,024$) [38]. D.J. Muller et al. (2012) установили значимую связь трёх полиморфизмов гена *DRD2*: rs6277 (C957T), rs1079598 и rs1800497 с набором веса [51]. Гипофункциональный аллель 7R *DRD4* exon 3 VNTR также обсуждается в контексте влияния на набор веса. Есть как положительные [59], так и отрицательные [51] результаты. Таким образом, работы по роли генетических особенностей дофаминергической системы в связанном с антипсихотиками набором веса только обозначают их значимость. Но необходимы дальнейшие исследования для более точного выделения значимых полиморфизмов.

Грелин — гормон, продуцируемый клетками желудка, приводит к повышению аппетита. Так как атипичные нейролептики способны повысить уровень грелина в плазме [61], появился интерес к полиморфизмам генов самого гормона и его рецепторов в гипоталамусе. Результатов на данный момент немного: сообщается о связи гена рецептора грелина *GHS-R1a* с набором веса [90]. Также есть работы, отрицающие влияние грелина на набор веса при лечении оланзапином и рисперидоном [67].

Большой интерес представляет *эндоканнабиноидная система*, участвующая в регуляции энергетического баланса. А.К. Tiwari et al. (2010) показали связь аллеля Т полиморфизма rs806378 с набором веса (5,96% vs 2,76%, $p=0,008$) при приеме клозапина или оланзапина [79]. Более позднее крупное исследование на детях, больных аутизмом, подтвердило данный результат ($p=9,6 \times 10^{-5}$) [86]. Но есть и опровержения: Р. Monteleone et al. (2010) указывают на роль гена эндоканнабиноидфермента 385C/A (rs324420) в наборе веса более 7% от изначальной массы тела, отрицая участие полиморфизма *CNR1* 1359 G/A (rs1049353) [70]. Говорить об определенных полиморфизмах, связанных с набором веса, можно будет при накоплении более серьезной доказательной базы.

Меланокортин-4 рецептор (MC4R) является ключевым регулятором лептинергической системы контроля энергетического гомеостаза. Меланокортин-4 рецептор представляет собой семь трансмембранных G-белков, экспрессируется в центральной нервной системе, в первую очередь в гипоталамусе. Через этот рецептор запускается сигнал о подавлении аппетита и снижении потребления пищи. Лигандом для этого рецептора является один из продуктов про-опиомеланокортина, а именно α MSH (альфа-меланоцитстимулирующий гормон). Гетерозиготные мутации в *MC4R* участвуют в раннем начале или тяжелом формировании ожирения, выявленные у 0,5-6,3% популяции [20, 42]. Распространенный генетический вариант гена *MC4R* (rs17782313) связан с увеличением жировой массы, веса и риска развития ожирения [47]. Кроме того, полиморфизм rs17782313 связан с более высоким потреблением общей энергии и пищевых (диетических) жиров, что приводит к более длительному увеличению веса у здорового населения. GWAS-анализ популяции подростков и юношей показал ассоциацию гена *MC4R* с набором веса [23]. Две недавно опубликованные работы подтвердили влияние рецессивного аллеля А полиморфизма rs489693 на увеличение массы тела при приеме атипичных нейролептиков [11, 43]. Интерес к полиморфизмам *MC4R* продолжает расти. Возможно, скоро будут получены более значимые взаимосвязи вариантов данного гена с риском индуцированного нейролептиками набора веса.

G-протеиновая система. G-белки являются универсальными посредниками при передаче сигналов от рецепторов клеточной мембраны к эффекторным белкам, функционируют в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сиг-

нальных каскадах, имеют гетеротримерную структуру, состоящие 3-х субъединиц альфа(α), бета (β) и гамма (γ). Ранее ген (*GNB3*) был ассоциирован с артериальной гипертензией и ожирением [66] Кроме того, было установлено, что сплайсинг 825C/T субъединицы бета-3 G-белка (RS5443) является предиктором снижения веса у пациентов проходящих терапию сибутрамином [28]. В трех проведенных исследованиях выявлена взаимосвязь между *GNB3* 825C/T с антипсихотик-индуцированным увеличением веса. По данным исследования проведенном в Японии на азиатской популяции, при приеме оланзапина, установлено, что аллель 825Т ассоциирован с увеличением веса ($P = 0,043$) [82] Однако, в двух других исследованиях, проведенных на меньшем объеме выборки, результаты были отрицательные [57]. Очевидная ассоциация между 825C/T и метаболическими побочными эффектами предполагает, что дальнейший анализ гена *GNB3* с увеличением размера выборки оправдан, с возможным более подробным исследованием других областей гена.

Synaptic signaling. Синаптосомально-ассоциированный белок 25 кДа (SNAP-25) является одним из трех белков, участвующих в формировании растворимого N-этилмалеимид-чувствительного рецептора белка (N-ethylmaleimide-sensitive protein receptor SNARE). SNARE образует комплекс, который функционирует в пузырьке на пресинаптической мембране, осуществляющего стыковку синаптической везикулы с пресинаптической мембраной нейрона и их слияние, тем самым модулирует высвобождение нейротрансмиттеров [72]

SNAP-25 экспрессируются в β -клетках островка Лангерганса и участвует в реализации эффектов инсулина [53] Кроме того, SNAP-25 расположен в инсулин-чувствительных тканях и, следовательно, может влиять на липолиз [29]. Поскольку межклеточная сигнализация имеет сложную связь с гомеостазом голода/сытости, 6 полиморфизмов гена *SNAP25*, были проанализированы в трех исследованиях. В исследовании Muller DJ (2005) проведенного на европеоидной популяции, у полиморфизмов, rs3746544 (MnlI T/G) и rs8636 (TatI T/C) гена *SNAP25* выявлена связь с увеличением веса; однако, полиморфизм rs1051312 (Ddel T/C) *SNAP25* был не значимый [49]. Musil R и др. сообщили об ассоциации между rs3746544 и rs8636 с уровнем триглицеридов в сыворотке. Полиморфизм rs1051312 был связан с увеличением индекса массы тела после терапии антипсихотиками в течение 5 недель [80]. Тот факт, что полученные результаты лишь частично реплицировали, может быть вызван этнической гетерогенностью обследованных и более коротким временем наблюдения в последнем исследовании. Кроме того, для других 3 полиморфизмов (401C/T, 1065 /G и 1069T/C) не была показана ассоциация [82].

Полиморфизмы *SNAP25* способны оказывать влияние на уличение веса и на развитие метаболического синдрома при терапии антипсихотическими препаратами. Это потенциальное влияние также подтверждается полученными данны-

ми о роли SNAP-25 в выделении инсулина клетками поджелудочной железы и изменению чувствительности к инсулину периферических тканей. Дальнейшие исследования в больших выборках, являются перспективными с целью выяснения роли полиморфизмов rs3746544, rs8636 и rs1051312 в возникновении увеличения массы тела и дислипидемии.

Среди других рассматриваемых медиаторных и метаболических систем — фактор некроза опухоли альфа, гормон промелатонина, факторы метаболизма липидов. Однако в настоящее время доказательная база для них недостаточна, поэтому рано говорить о четких ассоциациях между данными биологическими маркерами и реализацией антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений.

Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies GWAS). В настоящее время имеются сведения только об одном опубликованном GWAS-исследовании метаболических побочных эффектов антипсихотических препаратов. Adkins et al. сообщили некоторые обнадеживающие результаты в исследовании CATIE [4]. Самым интересным представляется значимая связь между SNP в гене *MEIS2* (*Meis homeobox 2*) и окружностью талии и бедер при лечении rispидоном. Тем не менее, не были обнаружены полиморфизмы достигающие необходимого уровня значимости для ассоциации с изменением индекса массы тела у пациентов, находящихся на антипсихотической терапии.

Заключение

Антипсихотические препараты у большинства пациентов, страдающих шизофренией, применяются на протяжении всей жизни. Несмотря на их преимущества в редукции позитивных и негативных симптомов шизофрении, антипсихотик-индуцированное увеличение веса является серьезным побочным эффектом. К сожалению, надежных генетических маркеров, связанных с увеличением веса вследствие терапии антипсихотиками в настоящее время не найдено. Фармакогенетические исследования сосредоточены на нескольких генетических факторах. В 2006 году было зарегистрировано 18 генов-кандидатов, по последним данным, исследовано порядка 58 генов. Некоторые из этих генов показали многообещающий результаты. Например, полиморфизмы гена *HTR2C* rs3813929 (-759 C/T) и гена лептина *LEP* rs7799039 (-2548G/A) являются наиболее изученными с позиций взаимосвязи с антипсихотик-индуцированным набором веса, что установлено в нескольких исследованиях [13, 37, 64]. В последнее время также был достигнут определенный прогресс в поиске многочисленных новых кандидатов. Предыдущие исследования гена *DRD2* (дофаминовый рецептор D2) не дали положительных результатов. Тем не менее, важно отметить, что эти исследования не охватывали изучение гена с помощью таргетного секвенирования однонукле-

отидных полиморфизмов. В двух исследованиях на азиатской и европейско-американской выборках с использованием данного метода исследования были найдены два новых маркера, которые были связаны с увеличением массы тела [26, 51]. Таким образом, ген *DRD2* является одним из наиболее перспективных генов и требует дальнейших исследований. Кроме того, были показаны обнадеживающие результаты, нуждающиеся в дальнейших исследованиях, для следующих генов как *CNR1*, *MC4R*, *NPY*, *ADRA2A* и *INSIG2* [39].

Неоднозначные результаты в некоторых фармакогенетических исследованиях, вероятно, являются отражением сложности патогенеза антипсихотик-индуцированного увеличения веса, влиянием множества негенетических факторов на механизмы его развития. Все это усложняет дизайн исследований, направленных на выявление фармакодинамических и фармакокинетических генов-кандидатов, участвующих в реализации метаболических нарушений при приеме нейролептиков. Вполне вероятно, что каждая аллель вносит лишь небольшую часть изменений предрасполагающих к возникновению побочных эффектов в результате лечения. Кроме того, экологические факторы, которые могут быть связаны с антипсихотик-индуцированным увеличением веса, плохо изучены и потенциально могут искажать получаемые результаты. Имеются данные, что в начале терапии антипсихотиками пациенты с преморбидным весом ниже среднего индекса массы тела (ИМТ) набирают больше веса, тогда как пациенты с весом выше среднего уровня ИМТ имеют наименьшее увеличение веса и это должно быть принято во внимание в будущих исследованиях. Другими факторами, влияющими на антипсихотик-индуцированное увеличение веса являются пол, возраст, а также курение, которое может дополнительно увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, требует внимание при проведении фармакогенетических исследований изучение эпигенетических факторов, такие как метилирование ДНК, которые могут существенно изменять экспрессию генов [39].

Несмотря на эти ограничения, начинают использоваться новые подходы для повышения специфичности и качества результатов фармакогенетических исследований. Ruan^o и др. использовали новый метод статистического анализа — *physiogenomics* для адекватной обработки комплексных геномных данных и повышения статистической мощности [62]. С помощью этого метода авторы выяснили независимый набор факторов риска для пациентов, получавших различные антипсихотики второго поколения. Le Hellard и др. использовали функциональный *convergent genomic* подход, в котором пять генов, участвующие в биосинтезе липидов, были проанализированы с помощью таргетного секвенирования [36]. Эта стратегия позволила более детально изучить характеристики функции генома в биосинтезе липида. Такая методология может быть использова-

на в качестве парадигмы для будущих персонализированных генетических скрининговых алгоритмов.

Liu YR et al. изучили всесторонне ген *ADRA1A* обнаружили, что большинство SNP, которые связаны с изменениями ИМТ расположены в промоторных и интронных регионах, а не только связаны с точечными мутациями [41]. Преимуществом этого подхода заключается в характеристике полных вариаций в одном гене. Анализ GWAS при антипсихотик-индуцированном увеличении веса и ожирении может рассматриваться в качестве дополнительного подхода к исследованиям ген-кандидатов, которые могут позволить идентифицировать новые кандидаты и хромосомные области интереса.

Усовершенствование фармакогенетических исследований обеспечит лучшее понимание того, как эти гены относятся к антипсихотик-индуцированному увеличению веса, тем самым улучшая предыдущие результаты, и преодолевая недостатки традиционных ген-кандидат исследований. Таким образом, эти подходы, вероятно, могут установить новый стандарт для будущего анализа.

На сегодняшний день, принимая во внимание результаты, повышенного концептуального понимания антипсихотик-индуцированного увеличения веса по данным прошлых исследований, и новые разработки в области научно-исследовательских стратегий и методов, можно утверждать, что персонализированные рекомендации основанные на генетическом скрининге обещают быть применимы в ближайшем будущем. Фармакогенетика интенсивнее прогрессирует в психиатрии, чем в любой другой области, за исключением, возможно, онкологии. Это связано с рядом причин и, прежде всего, с доста-

точно низкой эффективностью психофармакотерапии при высокой частоте побочных явлений и стоимости препаратов. Несмотря на предпринятые первые шаги, остаются проблемы внедрения фармакогенетических тестов в клинических условиях. Генетический скрининг с достаточной чувствительностью и специфичностью требуют существенно длительного этапа разработки.

Этические проблемы являются еще одним неизбежным фактором, требующим особого внимания, чтобы избежать генетической дискриминации специалистами в области здравоохранения, страховыми компаниями и попечителями (опекунами). Также необходимо повышать компетенцию врачей и социальных работников в этой области.

Сейчас ДНК-тесты уже доступны, фармакогенетика подает существенные надежды в прогнозировании эффективности и безопасности психофармакотерапии. Тем не менее генетическое тестирование при назначении психофармакотерапии не получило широкого распространения и врачи в клинической практике продолжают назначать психотропные препараты эмпирическим методом. Включение фармакогенетического подхода в клинические рекомендации в настоящее время затруднено, что связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркеров и их этнической гетерогенностью. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что фармакогенетика совершенствует рациональную терапию на основании соответствия психофармакопрепарата с генетическим профилем пациента и способствует обеспечению эффективно-го лечения с минимальными побочными эффектами. Все это делает широкое внедрение фармакогенетического подхода в реальную клиническую психиатрию не более чем делом времени.

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. Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Кирничная К.А., Ершов Е.Е., Иванов М.В., Тараскина А.Е., Аточин Д.Н., Насырова Р.Ф., Незнамов Н.Г. *Центральные и периферические механизмы реализации антипсихотик-индуцированного набора веса* // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — № 1. — С. 3-10.
3. Мосолов С.Н. *Биологические методы терапии психических расстройств / Доказательная медицина — клинической практике* // Москва, 2012. — 1078 с.
4. Adkins D.E., Aberg K., McClay J.L., Bukszar J., Zhao Z., Jia P. et al. *Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs* / *Mol Psychiatry* 2010; 16: 321-332.
5. Alp Üçok, Wolfgang Gaebel. *Side effects of atypical antipsychotics: a brief overview* // *World Psychiatry*. — 2008 Feb. — Vol. 7(1). — P. 58-62.
6. Arranz M.J., de Leon J. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research* // *Mol. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 12(8). — P. 707-747.
7. Boulton D.W., DeVane C.L., Liston H.L., Markowitz J.S. *In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics* // *Life Sci*. — 2002. — Vol. 71(2). — P. 163-169.
8. Brandl E.J., Frydrychowicz C., Tiwari A.K., Lett T.A., Kitzrow W., Büttner S., Ehrlich S., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Müller D.J., Puls I. *Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain* // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 38(2). — P. 134-141.

9. Cabaleiro T., López-Rodríguez R., Ochoa D., Román M., Novalbos J., Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects // *Hum Psychopharmacol.* — 2013. — Vol. 28(3). — P. 205-214.
10. Coutts R.T., Urichuk L.J. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry // *Cell Mol Neurobiol.* — 1999. — Vol. 19. — P. 325-355.
11. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2013. — Vol. 16(9). — P. 2103-2109.
12. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2007. — Vol. 10(5). — P. 697-704.
13. De Luca V., Souza R.P., Viggiano E., Sickert L., Teo C., Zai C., Tiwari A.K., Müller D.J., Lieberman J.A., Volavka J., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. Genetic interactions in the adrenergic system genes: analysis of antipsychotic-induced weight gain // *Hum Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 26(6). — P. 386-91.
14. De Miranda D.M., Mamede M., de Souza B.R., et al. Molecular medicine: a path towards a personalized medicine // *Rev. Bras. Psiquiatr.* — 2012. — Vol. 34(1). — P. 82-91.
15. Eichelbaum M., Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1996. — Vol. 23 — P. 983-985.
16. Ellingrod V.L., Bishop J.R., Moline J., Lin Y.C., Miller D.D. "Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia // *Psychopharmacol. Bull.* — 2007. — Vol. 40(1). — P. 57-62.
17. Ellingrod V.L., Perry P.J., Ringold J.C., Lund B.C., Bever-Stille K., Fleming F., Holman T.L., Miller D. "Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine" // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2005 Apr 5. — 134B(1):76-8.
18. Ellingrod V.L., Miller D., Schultz S.K., Wehring H., Arndt S. "CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain" // *Psychiatr Genet.* — 2002. — Vol. 12(1) — P. 55-58.
19. Eva J. Brandl, M.D.; James L. Kennedy, M.D., FRCPC; Daniel J Müller, MD, PhD. Pharmacogenetics of Antipsychotics // *Can. J. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 59(2) — P. 76-88.
20. Farooqi I.S., O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans // *AnnuRevMed.* — 2005. — Vol. 56. — P. 443-458.
21. Foster A., Miller D.D., Buckley P.F. Pharmacogenetics and schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 30(3) — P. 417-435.
22. Godlewska B.R., Olajossy-Hilkesberger L., Ciwoniuk M., Olajossy M., Marmurowska-Michałowska H., Limon J., Landowski J. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene // *Pharmacogenomics J.* — 2009 Aug. — Vol. 9(4). — P. 234-241.
23. Graff M., Ngwa J.S., Workalemahu T., Homuth G., Schipf S., Teumer A., Völzke H., Wallaschofski H. et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course // *Hum. Mol. Genet.* — 2013. — Vol. 22(17). — P. 3597-3607.
24. Gregoor J.G., van der 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. — Vol. 12(6). — P. 919-923.
25. Gunes A., Melkersson K.I., Scordo M.G., Dahl M.L. Association between HTR2C and HTR2A polymorphisms and metabolic abnormalities in patients treated with olanzapine or clozapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 29(1). — P. 65-68.
26. Hong C.J., Liou Y.J., Bai Y.M., Chen T.T., Wang Y.C., Tsai S.J. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2010. — Vol. 20(6). — P. 359-366.
27. Houston J.P., Kohler J., Bishop J.R., Ellingrod V.L., Ostbye K.M., Zhao F., Conley R.R., Poole Hoffmann V., Fijal B.A. Pharmacogenomic associations with weight gain in olanzapine treatment of patients without schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 73(8). — P. 1077-1086.
28. Hsiao D-J, Wu LS-H, Huang S-Y, Lin E. Weight loss and body fat reduction under sibutramine therapy in obesity with the C825T polymorphism in the GNB3 gene. *Pharmacogenetics Genomics.* — 2009. — Vol. 19. — P. 730-733.
29. Jagadish M.N., Fernandez C.S., Hewish D.R., Macaulay S.L., Gough K.H., Grusovin J. et al. Insulin-responsive tissues contain the core complex protein SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25) A and B isoforms in addition to syntaxin 4 and synaptobrevins 1 and 2. // *J. Biochem.* — 1996. — Vol. 317. — P. 945-954.
30. Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* — 2011. — Vol. 104. — P. 325-54.
31. Kang S.G., Lee H.J., Park Y.M., Choi J.E., Han C., Kim Y.K., Kim S.H., Lee M.S., Joe S.H., Jung I.K., Kim L. Possible association between the -2548A/G polymorphism of the leptin gene and olanzapine-induced weight gain // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 32(1). — P. 160-163.
32. Kastelic M., Koprivsek J., Plesnicar B.K., et al. MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2010. — 34(2). — P. 387-392.
33. Kurose K., Sugiyama E., Saito Y. "Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* — 2012. — Vol. 27(1). — P. 9-54.

34. 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 Res.* — 2008. — Vol. 160(3). — P. 308-315.
35. 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: genetic and nongenetic predictors // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 26(2). — P. 128-34.
36. Le Hellard S., Theisen F.M., Haberhausen M., Raeder M.B., Fernø J., Gebhardt S. et al. Association between the insulin-induced gene 2 (INSIG2) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? // *Mol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 14. — P. 308-317.
37. Lencz T., Malhotra A.K. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 11(4). — P. 405-415.
38. Lencz T., Robinson D.G., Napolitano B., Sevy S., Kane J.M., Goldman D., Malhotra A.K. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics.* — 2010. — Vol. 20(9). — P. 569-572.
39. 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. — Vol. 17(3). — P. 242-266.
40. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353(12). — P. 1209-1223.
41. Liu Y.R., Loh E.W., Lan T.H., Chen S.F., Yu Y.H., Chang Y.H. et al. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics // *J. Pharmacogenomics.* — 2010. — Vol. 10. — P. 30-39.
42. Lubrano-Berthelie C., Cavazos M., Dubern B., Shapiro A., Stunff C.L., Zhang S. et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations // *Ann NY Acad Sci.* — 2003. — Vol. 994. — P. 49-57.
43. Malhotra A.K., Correll C.U., Chowdhury N.I., Müller D.J., Gregersen P.K., Lee A.T., Tiwari A.K., Kane J.M., Fleischhacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Meltzer H.Y., Lencz T., Kennedy J.L. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain // *Arch Gen Psychiatry.* — 2012. — Vol. 69(9). — P. 904-12.
44. Marland G.R., Cash K. Long-term illness and patterns of medicine taking: are people with schizophrenia a unique group? *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* — 2001. — Vol. 8(3). — P. 197-204.
45. Martynikhin I., Sokolian N., Neznanov N., Tan'yanskiy D., Denisenko. A., Rotar O., Solntsev V., Konradi A., Shlyakhto E. Risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: comparative study with population of bank employees in russia // *Archives of Psychiatry and Psychotherapy.* — 2013. — T. 15. — № 2. — С. 15-20.
46. Marzolini C., Paus E., Buclin T., Kim R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 75(1). — P. 13-33.
47. Meyre D., Delplanque J., Chevre J.C., Lecoeur C., Lobbens S., Gallina S. et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations // *Nat. Genet.* — 2009. — Vol. 41. — P. 157-159.
48. Mou X.D., Zhang Z.J., Zhang X.R., Shi J.B., Sun J. -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene and antipsychotic agent-induced weight gain in schizophrenic patients: a study of nuclear family-based association // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2008. — Vol. 33(4). — P. 316-320.
49. Müller D.J., Klempan T.A., De Luca V., Sicard T., Volavka J., Czobor P. et al. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia // *Neurosci. Lett.* — 2005. — Vol. 379. — P. 81-89.
50. Mulder H., Cohen D., Scheffer H., Gispen-de Wied C., Arends J., Wilms F.W., Franke B., Egberts A.C. HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a replication study // *J. Clin. Psychopharmacol.* — Feb. — Vol. 29(1). — P. 16-20.
51. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E., Souza R.P., Tiwari A.K., Hwang R., Likhodi O., Shaikh S., Freeman N., Arenovich T., Heinz A., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J.* — 2012. — Vol. 12(2). — P. 156-164.
52. Musil R., Spellmann I., Riedel M., Dehning S., Douhet A., Maino K. et al. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients // *J. Psychiatr. Res.* — 2008. — Vol. 42. — P. 963-970.
53. Nagamatsu S., Nakamichi Y., Yamamura C., Matsushima S., Watanabe T., Ozawa S. et al. Decreased expression of t-SNARE, syntaxin 1, and SNAP-25 in pancreatic beta-cells is involved in impaired insulin secretion from diabetic GK rat islets: restoration of decreased t-SNARE proteins improves impaired insulin secretion // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2367-2373.
54. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2007. — Vol. 9(4). — P. 313-318.
55. Opgen-Rhein C., Brandl E.J., Müller D.J., Neuhaus A.H., Tiwari A.K., Sander T., Dettling M. Association of HTR2C, but not LEP or INSIG2, genes with antipsychotic-induced weight gain in a German sample // *Pharmacogenomics.* — 2010 Jun. — Vol. 11(6). — P. 773-80.
56. Park Y.-M., Chung Y.-C., Lee S.-H., Lee K.-J., Kim H., Choi J.-E. et al. G-protein beta3 subunit gene 825C/T polymorphism is not associated with olanzapine-induced weight gain in Korean schizo-

- phrenic patients // *Psychiatry Invest.* — 2009. — Vol. 6 — P. 39-43.
57. Park Y.M., Chung Y.C., Lee S.H., Lee K.J., Kim H., Byun Y.C., Lim S.W., Paik J.W., Lee H.J. Weight gain associated with the $\alpha 2a$ -adrenergic receptor 1291C/G polymorphism and olanzapine treatment // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2006. — Vol. 141B. — P. 394-397.
 58. Perez-Iglesias R., Mata I., Amado J.A., Berja A., Garcia-Unzueta M.T., Martínez García O., Arranz M.J., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Effect of FTO, SH2B1, LEP, and LEPR polymorphisms on weight gain associated with antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2010 Dec. — Vol. 30(6). — P. 661-666.
 59. Popp J., Leucht S., Heres S., Steimer W. DRD4 48 bp VNTR but not 5-HT 2C Cys23Ser receptor polymorphism is related to antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics J.* — 2009 Feb. — Vol. 9(1). — P. 71-77.
 60. Risselada A.J., Mulder H., Heerdink E.R., Egberts T.C. Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review // *Pharmacogenomics.* — 2011 Aug. — Vol. 12(8). — P. 1213-1227.
 61. Risselada A.J., Vehof J., Bruggeman R., Wilffert B., Cohen D., A Hadithy A.F., Arends J., Mulder H. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic α -2a receptor and the metabolic syndrome // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2010. — Vol. 30(6). — P. 667-671.
 62. Rúaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M., Windemuth A., de Leon J. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients // *Mol Psychiatry.* — 2007 May. — Vol. 12(5). — P. 474-482.
 63. Sentissi O., Epelbaum J., Olié J.P., Poirier M.F. Leptin and ghrelin levels in patients with schizophrenia during different antipsychotics treatment: a review // *Schizophr. Bull.* — 2008 Nov. — Vol. 34(6). — P. 1189-1199.
 64. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Müller D.J. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis // *Pharmacogenomics.* — 2010 Nov. — Vol. 11(11). — P. 1561-1571.
 65. 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 -1291 C/G polymorphism and antipsychotic-induced weight gain in European Americans // *Pharmacogenomics.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1169-1176.
 66. Siffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — Vol. 5. — P. 47-53.
 67. Smith R.C., Rachakonda S., Dwivedi S., Davis J.M. Olanzapine and risperidone effects on appetite and ghrelin in chronic schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* — 2012 Oct. — Vol. 199(3). — P. 159-163.
 68. Souza R.P., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Ceddia R.B., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Association study between variants of AMP-activated protein kinase catalytic and regulatory subunit genes with antipsychotic-induced weight gain // *J. Psychiatr. Res.* — 2012 Apr. — Vol. 46(4). — P. 462-468.
 69. Srivastava V., Deshpande S.N., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B. Genetic correlates of olanzapine-induced weight gain in schizophrenia subjects from north India: role of metabolic pathway genes // *Pharmacogenomics.* — 2008 Aug. — Vol. 9(8). — P. 1055-1068.
 70. Steck H. Extrapiramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments // *Ann Med Psychol (Paris).* — 2006. — Vol. 112. — P. 737-744.
 71. Stroup T.S., Lieberman J.A., McEvoy J.P., Swartz M.S., Davis S.M., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis C.E., Severe J., Hsiao J.K. Effectiveness of Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, and Ziprasidone in Patients With Chronic Schizophrenia Following Discontinuation of a Previous Atypical Antipsychotic // *Am. J. Psychiatry.* — 2006 Apr. — Vol. 163(4). — P. 611-22.
 72. Sudhof T.C. The synaptic vesicle cycle // *Ann Rev Neurosci.* — 2004. — Vol. 27. — P. 509-54
 73. Takeuchi S., Katoh T., Yamauchi T., Kuroda Y. ADRB3 polymorphism associated with BMI gain in Japanese men // *Exp Diabetes Res.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 1-5.
 74. Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor J.J. Jr., Okasha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischhacker W.W., Moeller H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* — 2008. — Vol. 100(1-3). — P. 20-38.
 75. Templeman L.A., Reynolds G.P., Arranz B., San L. Polymorphisms of the 5-HT2C receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis // *Pharmacogenet Genomics.* — 2005 Apr. — Vol. 15(4). — P. 195-200.
 76. Thomas P., Srivastava V., Singh A., Mathur P., Nimgaonkar V.L., Lerer B., Thelma B.K., Deshpande S.N. Correlates of response to Olanzapine in a North Indian schizophrenia sample // *Psychiatry Res.* — 2008. — Vol. 161(3). — P. 275-283.
 77. Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F., Steinthorsdottir V., Sulem P., Helgadóttir A., Styrkarsdóttir U., Gretarsdóttir S., Thorlacius S., Jonsdóttir I. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity // *Nat. Genet.* — 2009 Jan. — Vol. 41(1). — P. 18-24.
 78. 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 Feb. — Vol. 33(1). — P. 11-17.
 79. Tiwari A.K., Zai C.C., Likhodi O., Lisker A., Singh D., Souza R.P., Batra P., Zaidi S.H., Chen S., Liu F., Puls I., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L.,

- Müller D.J. A common polymorphism in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene is associated with antipsychotic-induced weight gain in Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. — 2010 May. — Vol. 35(6). — P. 1315-1324.
80. Tsai A., Liou Y.J., Hong C.J., Wu C.L., Tsai S.J., Bai Y.M. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and body weight change in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *Neuromolecular Med.* — 2011 Dec. — Vol. 13(4). — P. 328-333.
81. Tsai S.J., Yu Y.W., Lin C.H., Wang Y.C., Chen J.Y., Hong C.J. Association study of adrenergic beta3 receptor (Trp64Arg) and G-protein beta3 subunit gene (C825T) polymorphisms and weight change during clozapine treatment // *Neuropsychobiology*. — 2004. — Vol. 50(1). — P. 37-40.
82. Ujike H., Nomura A., Morita Y., Morio A., Okahisa Y., Kotaka T., Kodama M., Ishihara T., Kuroda S. Multiple genetic factors in olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients: a cohort study // *J. Clin. Psychiatry*. — 2008 Sep. — Vol. 69(9). — P. 1416-1422.
83. 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 Jul. — Vol. 216(2). — P. 257-265.
84. Vetti H.H., Molven A., Eliassen A.K. et al. Is pharmacogenetic CYP2D6 testing useful? // *Tidsskr Nor Laegefore.* — 2010. — Vol. 130(22). — P. 2224-2228.
85. Wirshing D.A., Wirshing W.C., Kysar L., Berisford M.A., Goldstein D., Pashdag J., Mintz J., Marder S.R. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities // *J. Clin. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60. — P. 358-363.
86. Woodward N.D., Jayathilake K., Meltzer H.Y. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia // *Schizophr Res.* — 2007 Feb. — Vol. 90(1-3). — P. 86-96.
87. Wu R., Zhao J., Shao P., Ou J., Chang M. Genetic predictors of antipsychotic-induced weight gain: a case-matched multi-gene study // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2011 Aug. — Vol. 36(8). — P. 720-723.
88. Yevtushenko O.O., Cooper S.J., O'Neill R., Doherty J.K., Woodside J.V., Reynolds G.P. Influence of 5-HT2C receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia // *Br J Psychiatry*. — 2008 Jun. — Vol. 192(6). — P. 424-428.
89. Zhang Q., Deng C., Huang X.F. The role of ghrelin signalling in second-generation antipsychotic-induced weight gain // *Psychoneuroendocrinology*. — 2013 Nov. — Vol. 38(11). — P. 2423-2438.
90. Zhang X.Y., Tan Y.L., Zhou D.F., Haile C.N., Cao L.Y., Xu Q., Shen Y., Kosten T.A., 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 // *J. Clin Psychopharmacol.* — 2007 Jun. — Vol. 27(3). — P. 246-251.

References

1. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhensky M.Ya., Mosolov S.N. [Metabolic syndrome in schizophrenic patients (literature review)]. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroystva. — Modern Therapy of Mental Disorders.* — 2014. — Vol.3. — P. 8-14. (In Russ.).
2. Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Kirnichnaya K.A., Ershov E.E., Ivanov M.V., Taraskina A.E., Atochin D.N., Nasyrova R.F., Neznanov N.G. The central and peripheral mechanisms of realization of antipsychotic-induced weight gain. — *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2015. — Vol.1. — P. 3-10. (In Russ.).
3. Mosolov S.N. Biological methods of therapy of mental disorders. In: [Evidence-based medicine for clinical practice]. — Moscow. — 2012. — 1078 p. (In Russ.).

Сведения об авторах

Насырова Регина Фаритовна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение биологической терапии психических больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: reginaf@bekhterev.ru

Сивакова Наталья Александровна — канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение лечения органических психических заболеваний и эпилепсии. E-mail: sivakova-natali@rambler.ru

Сосин Дмитрий Николаевич — младший научный сотрудник, отделение биологической терапии психических больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: sosin.dmitriy@gmail.com

Ершов Евгений Евгеньевич — зав. отделением №7, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко». E-mail: e.e.ershov@mail.ru

Ивашченко Дмитрий Владимирович — клинический ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: dvi1991@yandex.ru

Сосина Кристина Анатольевна — аспирант, отделение реабилитации психосоматических больных, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: kristinasosina89@gmail.com

Ахметова Лилия Шамильевна — ординатор, кафедра психиатрии с курсом наркологии, Казанский государственный медицинский университет. E-mail: akhmetova.lil@yandex.ru

Воликова Ольга Владимировна — аспирант, кафедра психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ФПК и ППС, Алтайский государственный медицинский университет. E-mail: ar-feiniel@mail.ru

Бейбалаева Тангюль Загировна — аспирант, кафедра психиатрии с курсом наркологии, Казанский государственный медицинский университет. E-mail: tanguel123@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru