

Генетических маркеры риска развития спектра метаболических нарушений при применении антипсихотиков второй генерации

Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Серьезными побочными эффектами антипсихотиков второй генерации (АВГ) являются метаболические нарушения в виде увеличения массы тела и формирования ожирения, нарушений липидного и углеводного обменов – дизлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности и, как результат этого – формирование метаболического синдрома. Цель настоящего обзора – анализ современных данных о маркерах риска формирования метаболических нарушений на фоне терапии АВГ. Показано, что наибольшая роль принадлежит генам, контролирующим центральные механизмы пищевого поведения (гипоталамус, система «подкрепления»), и генам прямых и косвенных мишеней АВГ. Генам метаболических и эндокринных систем, периферических систем контроля пищевого поведения принадлежит модулирующая роль. Не исключено, что влияние генетических систем, контролирующих периферические механизмы формирования метаболических нарушений (липидный и углеводный обмен), особенно важно при наличии высокого уровня генетического риска этих нарушений. В этом случае АВГ служат фармакологическими «триггерами» запуска появления этих нарушений, причем сразу высокой степени тяжести. Очевидно, что для превентивной диагностики индивидуального риска развития метаболических побочных эффектов АВГ необходима разработка специальных генетических панелей, включающих как гены, контролирующие пищевое поведение, так и гены липидного и углеводного обмена. Клинически значимым результатом подобной диагностики риска будет возможность индивидуального назначения наиболее безопасного антипсихотика.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипсихотики, генетика, фармакогенетика, ИАНВ, метаболический синдром, полиморфизм генов

КОНТАКТ: galina-mazo@yandex.ru

Введение

Современный взгляд на повышение эффективности терапии психических заболеваний предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [1, 2], в том числе генетических и фармакогенетических, с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения [3]. Выявление валидных биомаркеров – перспективное направление при разработке и внедрении программ профилактики и контроля рисков формирования побочных эффектов при применении фармакотерапии, в том числе и антипсихотиков [4, 5]. В отсутствие биомаркеров, имеющих предиктивную валидность, в клинической практике предлагается обращать внимание на первые симптомы, свидетельствующие о начальных этапах формирования патологических состояний, сопряженных с побочными эффектами терапии.

Серьезными побочными эффектами антипсихотиков второй генерации (АВГ) являются метаболические нарушения в виде повышения массы тела и формирования ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена – дизлипидемии, гипергликемии, инсулинорезистентности и, как результат этого – формирование метаболического синдрома [6–11], что ведет к повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа [12–14].

Наиболее адекватным, информативным и удобным инструментом оценки влияния АВГ на риск развития метаболических нарушений считается показатель «индуцированный антипсихотиками набор веса» (ИАНВ), который рассматривается как интегральный показатель, а при его эффективном контроле и минимизации его значений возможно снижение риска развития метаболических нарушений и их осложнений. Критическим считается «клинически значимое увеличение массы тела» («фармакогенная прибавка веса» – более чем на 7 %), обладающее достаточной предиктивной мощностью. Появление такого уровня ИАНВ в течение первых 6 недель терапии уже оказывает негативное влияние на соматическое состояние пациентов, повышает риск формирования других метаболических нарушений [15], и дальнейшее снижение массы тела будет крайне проблематичным [16].

Нарастание массы тела – показатель, влекущий за собой развитие других компонентов метаболического синдрома (нарушений углеводного и липидного обмена), соответственно, дислипидемия и инсулинорезистентность рассматриваются как вторичные метаболические нарушения, при этом предполагается их связь прежде всего с развитием ожирения (в большей степени его абдоминальной формы) [17, 18].

Несомненную практическую ценность при выборе конкретного антипсихотика для конкретного пациента, а также для формирования настороженности и своевременной коррекции побочных эффектов на раннем этапе их возникновения имеет возможность ранжирования АВГ по частоте регистрации метаболических побочных эффектов, полученная на основа-

нии сравнительных, в том числе и плацебо-контролируемых исследований. Можно считать, что чем чаще возникают побочные эффекты при применении того или иного АВГ, тем выше условный уровень «фармакологического» риска развития этих осложнений – вероятность их развития, связанная прежде всего со спецификой препарата.

Например, по убыванию частоты встречаемости ИАНВ предложено ранжировать АВГ следующим образом [19]:

клозапин > оланзапин > кветиапин > рисперидон > арипипразол ≥ зипрасидон.

По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований и натуралистических наблюдений, включая исследования head-to-head (прямые сравнительные исследования антипсихотиков), проведенных в период с 2010 по 2014 г. [20], подтверждено иерархическое ранжирование АВГ по уровню «фармакологического» риска развития ИАНВ:

- максимальный уровень ИАНВ (клозапин и оланзапин);
- средний уровень ИАНВ (амисульпирид, азенапин, илоперидон, кветиапин, рисперидон и сертиндол);
- низкий уровень ИАНВ (арипипразол, луразидон и зипрасидон).

Интересны данные мета-анализа 48 исследований [21], в котором показано, что «фармакологический» риск развития ИАНВ при использовании оланзапина или клозапина является максимальным по сравнению с риском при использовании амисульпирида, арипипразола, кветиапина, рисперидона, сертиндола, зипрасидона, зотепина, при этом наблюдается убывание риска в ряду клозапин > сертиндол > рисперидон > амисульпирид, что совпадает с данными большинства исследований. Однако риски формирования других метаболических нарушений при использовании антипсихотиков распределялись иначе и не совпадали с рисками ИАНВ.

Риски увеличения уровня холестерина при применении представителей АВГ не совпадали с рисками ИАНВ:

(оланзапин = амисульпирид = клозапин = кветиапин) > (арипипразол, рисперидон, зипрасидон).

Риски увеличения уровня глюкозы в процессе приема АВГ также имеют свой собственный паттерн:

(оланзапин = клозапин) > амисульпирид, арипипразол, кветиапин, рисперидон, зипрасидон.

Из этого следует, что условная «мощность» препарата в отношении формирования специфических метаболических побочных эффектов различна. Это подтверждает и недавно проведенный мета-анализ, который показал, что избыточную массу тела и ожирение имеют 50 % пациентов с шизофренией, гипергликемию – 20 %, нарушения липидного обмена – 40 % [22]. Современный уровень исследований не отвечает на вопрос, вызваны ли эти нарушения именно приемом антипсихотиков, преимущественно АВГ, или имеется более глубокий уровень связи,

что может свидетельствовать как о разностороннем эффекте самих препаратов, так и о разных звеньях скрытого патогенетического процесса развития этих осложнений с существенным уровнем генетического контроля, которые «обнажаются» при использовании того или иного препарата для лечения конкретного пациента.

Известно, что АВГ вызывают метаболические побочные эффекты далеко не у всех пациентов, при этом имеется выраженная межличностная вариабельность как факта формирования того или иного метаболического нарушения, так и спектра его выраженности от пациента к пациенту [23], обусловленная генетическими причинами [24, 25].

Не исключено, что каждый пациент имеет свой уровень генетического риска формирования метаболических нарушений, а применение АВГ может выступать в роли фармакологического «триггера» или «модификатора» риска. Это подчеркивает целесообразность анализа генетических факторов, определяющих индивидуальный уровень риска формирования конкретных метаболических побочных эффектов в условиях влияния антипсихотиков как триггерных факторов.

Генетические маркеры риска развития индуцированного антипсихотиками набора веса: современные данные

Наибольшее количество генетических исследований с наилучшим уровнем доказательности проведено по изучению ассоциаций определенных полиморфизмов с риском ИАНВ как наиболее простым и измеряемым количественным признаком. Ранние исследования связи генов-кандидатов с ИАНВ выявили значительную роль генов серотонинового (5HT2C) рецептора, альфа-2 адренорецептора (ADRA2A), а также лептина, гуанин-нуклеотид-связывающего протеина (GNB3) и синаптосомального протеина 25kDa (SNAP25), а первые полногеномные исследования обнаружили роль промеланин-концентрирующего гормона (PMCH), белка, связанного с поликистозом и заболеваниями печени (PKHD1) и ферментом пептидглицин альфа-амидирующей монооксигеназой (PAM) [26].

Наиболее валидные результаты (в частности, в исследованиях пациентов с первым эпизодом шизофрении) получены для полиморфизма в промотерной области гена 5-HT2C рецептора и полиморфизма в гене лептина. Эти полиморфизмы вместе с исходным индексом массы тела (ИМТ) ответственны за 30 % вариабельности ИАНВ. Также существуют предположения, что полиморфизм в гене 5-HT2C влияет на уровень лептина [27].

Дальнейшие исследования подтвердили роль генов 5-HT2C рецептора и лептина, а среди новых и многообещающих генов выделяют гены DRD2, TNF, SNAP-25 и MC4R. Имеются данные и о влиянии генов каннабиноидного рецептора (CNR1), трансмембранного транспортера Р-гликопротеина (MDR1), ADRA1A (альфа-адренорецептор способен ингибировать

липолизу в жировой ткани и может влиять на регуляцию набора веса) и INSIG2 (ген, индуцируемый инсулином, – Insulin induced gene) [28], – обеспечивает контроль биосинтеза липидов посредством обратной связи). Эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Полиморфизмы гена серотонинового рецептора 5-HT_{2C} имеют наиболее существенную связь с риском развития ИАНВ [29–31]. Система серотонина активно вовлечена в регуляцию пищевого поведения, наиболее убедительные доказательства связи с ИАНВ имеются для полиморфизма -759-С/Т в гене 5-HT_{2C} рецептора, и полиморфизма -2548-Г/А в гене лептина [32]. Риск развития метаболического синдрома при терапии оланзапином, клозапином, рисперидоном, согласно недавнему мета-анализу, достоверно связан с другим полиморфизмом rs1414334 (С > G) в гене 5HTR2C [31].

В недавнем мета-анализе исследований пациентов с шизофренией только на монотерапии клозапином показано достоверное влияние полиморфизма генов лептина (LEP) и 5-HT_{2C} рецептора (HTR2C) на ИАНВ и риск развития метаболического синдрома. Для полиморфизма rs381328 гена HTR2C показано, что присутствие аллеля Т приводит к снижению ИМТ на 0,63 кг/м² по сравнению с ИАНВ носителей аллеля С [33].

Связь с ИАНВ показана для полиморфизмов генов лептина (LEP) и его рецепторов (LEPR), рецепторов адреналина (ADR), гистамина (H1R) и других медиаторных систем. В последние годы растет доказательная база в пользу генов про-опиомеланокортина (POMC) и его рецепторов (MC4R), а также рецепторов нейропептида Y (NPYR) [34].

Среди наиболее подтвержденных фармакодинамических вариантов: TaqIA1 аллель гена DRD2/ANKK1, полиморфизм (Ser9Gly) в гене DRD3 и -759С/Т в гене 5HTR2C рецептора, имеющих хорошие перспективы как биомаркеры терапевтического ответа и уровня побочных эффектов [35].

Наиболее интересные и подтверждаемые результаты в отношении ИАНВ получены для генов серотониновой системы (5-HT_{2C}) и гипоталамической лептин-меланокортиновой системы (melanocortin-4-receptor (MC4R)). Имеются реальные перспективы создания предиктивных алгоритмов после репликации этих результатов на больших выборках. [30].

Достаточно информативным для оценки ИАНВ оказалось использование полигенных генетических панелей. Например, в исследовании стационарных пациентов с шизофренией (терапия оланзапином в течение 8–24 недель (ср. 18 недель) выявлено четыре полиморфизма, связанных с ИАНВ: 102Т аллель в гене 5-HT_{2A} рецептора, 825Т аллель гена GNB3 (G-protein beta-3 subunit), 23Сys аллель гена 5-HT_{2C} рецептора, и 64Arg/Arg генотип гена ADRB3. Пациенты с двумя или тремя маркерами риска обнаруживали увеличение ИМТ на 5,1 и 8,8 % соответственно, а пациенты с одним маркером или без него – только на 1 %, что предполагает аддитивный эффект влияния генетических маркеров [36].

Большинство исследований выполнено на коротких или средних интервалах наблюдения. Изучение 479 пациентов, получавших клозапин (*n* = 239), оланзапин (*n* = 70) или рисперидон (*n* = 170) в течение длительного периода (в среднем 48,2 месяца), выявило, что гомозиготы СС по полиморфизму rs4436578 в гене DRD2 рецептора имеют повышенный риск развития ИАНВ [37].

В исследовании пациентов с первым эпизодом шизофрении, получавших рисперидон или оланзапин в течение 16 недель, проводилась десятикратная оценка массы тела в процессе терапии. Результаты показали, что независимо от препарата носители аллеля Del функционального полиморфизма -141C Ins/Del (rs1799732) в гене DRD2 рецептора, влияющего на его экспрессию, имели существенно больший уровень ИАНВ после 6 недель терапии, чем остальные пациенты. Выяснилось, что носителям аллеля Del назначались более высокие (но в пределах терапевтических) дозы оланзапина (но не рисперидона), что в большей степени определялось отсутствием терапевтического эффекта. Вместе с тем проведенный анализ показал, что доза не влияла на эффект генотипа на ИАНВ, и вне зависимости от дозы при использовании оланзапина пациенты этой группы демонстрировали ИАНВ [38]. Проведенное исследование ставит под сомнение положение о дозозависимом эффекте антипсихотиков на ИАНВ. Вероятно, имеется специфическая группа пациентов, у которых вне зависимости от дозы именно оланзапина существует высокий риск увеличения массы тела.

В исследовании пациентов европейского происхождения, не получавших ранее антипсихотической терапии, выявлено, что при лечении оланзапином в течение 8 недель аллель А полиморфизма rs2440390(A/G) гена DRD2 связан с максимальным ИАНВ в целом по группе, а три полиморфизма (rs6318, rs2497538, and rs1414334) в гене 5HTR2C, находящиеся в сцепленном состоянии, связаны с более высоким уровнем ИАНВ только у женщин, но не у мужчин [39].

Исследование пациентов (226), получавших в основном клозапин и оланзапин в течение 14 недель, выявило существенное влияние полиморфизмов (rs16147, rs5573, rs5574) в гене NPY на ИАНВ, причем полиморфизм rs16147, имевший наибольшее влияние (аллель С), обнаружил взаимодействие с полиморфизмом rs806378 в гене каннабиноидного рецептора типа 1 (CNR1) [40].

Эндогенная каннабиноидная система играет важную роль как модулятор дофаминовой нейромедиации и регулятор пищевого поведения. В исследовании (407 пациентов, натуралистичный дизайн, длительная терапия) показано, что полиморфизмы rs6928499, rs1535255, и rs2023239 в гене каннабиноидного рецептора типа 1 (CNR1) связаны со сниженным риском развития метаболического синдрома с учетом пола, возраста, длительности заболевания и терапии (клозапин или оланзапин), коррелирующими с уровнями липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), и уровнем глюкозы, но не с ИМТ или объемом талии [41].

Шесть генетических вариантов, связанных с ИАНВ, обнаружены в гене адипонектина (ADIPOQ), пептида, активно участвующего в нейроэндокринной

регуляции энергетического обмена и пищевого поведения [42].

Меланокортиновая система (в частности, меланокортиновый рецептор MC4R) играет важную роль в энергетическом гомеостазе, и ген меланокортинового рецептора 4-го типа (MC4R) считается одним из наиболее вероятных генов-кандидатов, связанных с ИАНВ при применении АВГ. Полиморфизм rs489693 рядом с геном MC4R обнаружил эффект в исследовании GWAS, а носители генотипа AA rs489693 имели в 2,2 раза повышенный ИАНВ по сравнению с носителями генотипа CC (4 недели терапии, один из препаратов: оланзапин, клозапин, рисперидон, палиперидон, кветиапин или амисульприд). Эффект был более выражен у пациентов с первым эпизодом [43], а носители генотипа CC полиморфизма rs17782313 в гене MC4R, возможно, влияющего на экспрессию гена, имели существенно более высокий риск ИАНВ и увеличения ИМТ [43].

Имеется косвенная связь действующих концентраций АВГ в крови и генетического влияния фармакодинамических мишеней, что дает возможность обоснования ИАНВ как дозозависимого эффекта. В небольшом исследовании (37 человек) эффекта оланзапина (6 недель) показано, что изменения ИМТ от исходного уровня были значительными у пациентов с высоким содержанием препарата в крови (> 20,6 нг/мл) и носителей аллеля G по каждому из полиморфизмов: -1548 G/A в гене лептина и Q223R – в гене лептинового рецептора [44].

Таким образом, основные результаты исследований фармакогенетических факторов риска развития ИАНВ при терапии АВГ доказывают, что наибольшая роль принадлежит генам, контролирующим центральные механизмы пищевого поведения (гипоталамус, система «подкрепления»), и генам прямых и косвенных мишеней АВГ.

Генам метаболических и эндокринных систем, периферических систем контроля пищевого поведения принадлежит модулирующая роль. Не исключено, что влияние генетических систем, контролирующих периферические механизмы формирования метаболических нарушений (липидный и углеводный обмен), особенно важно при наличии высокого уровня генетического риска этих нарушений. В этом случае АВГ выступают в роли фармакологических «триггеров» риска – применение АВГ быстро приводит к клиническому проявлению этих нарушений, причем сразу высокой степени тяжести.

Генетические маркеры «триггерного» эффекта АВГ

Нарушения липидного обмена

Имеются данные о влиянии генов, контролирующих обмен липидов, на риск развития метаболических побочных эффектов при терапии АВГ. Минорные аллели двух полиморфизмов: C (rs662799) и G (rs651821) гена, контролирующего метаболизм триглицеридов аполипротеина 5 (APOA5), влияющего на продукцию фракции липопротеинов очень низкой

плотности (VLDL) и процессы липолиза, у пациентов азиатской популяции связаны с повышенным уровнем ИАНВ в группе рисперидона, но не клозапина или оланзапина [45].

Изучение прямого эффекта влияния антипсихотиков на метаболизм липидов при терапии оланзапином, кветиапином и хлорпромазином вне концепции ожирения и метаболического синдрома позволило выявить влияние генов скорость-лимитирующих ферментов цепи синтеза жирных кислот: ацетил-коэнзим А карбоксилазы альфа (acetyl-coenzyme A carboxylase alpha, ACACA) и бета (ACACB), причем эффект полиморфизма (rs4072032) в гене ACACA проявлялся в рамках модели гипертриглицеридемии, а эффект полиморфизма (rs2241220) в гене ACACB – в рамках модели гиперхолестеринемии, как и эффект полиморфизма (rs1468271) в гене нейропептида Y [46]. Позже было выявлено влияние еще трех полиморфизмов (rs1266175, rs12453407, rs9906543) в гене ACACA на уровень гипертриглицеридемии у пациентов, получавших оланзапин, кветиапин и хлорпромазин или антидепрессант миртазапин [47].

Колебания уровней холестерина в результате терапии АВГ могут быть фактором риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы. В исследовании полиморфизма генов аполипротеина C-III (APOC3), аполипротеина A-V (APOA5) и фермента липопротеинлипазы у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством с монотерапией АП выявлено, что минорный аллель С полиморфизма 1131 (Т/С) в гене APOA5 связан с высоким уровнем холестерина у пациентов, принимающих антипсихотики первой генерации (АПГ), и сниженным уровнем холестерина в случаях лечения АВГ (оланзапин и клозапин). Минорный аллель С полиморфизма SW19 (G/C) в гене APOA5 связан с высоким холестерином в случаях использования рисперидона, а гаплотип по двум локусам CG – с низким холестерином при лечении оланзапином и клозапином и высоким – при АПГ. Минорный аллель Т полиморфизма 1100 (С/Т) в гене APOC3 связан с низким уровнем триглицеридов при лечении оланзапином и клозапином [48].

В общей популяции полиморфизм rs1800591 (-493G > T) в промотерной области гена микросомального транспортера триглицеридов (microsomal triglyceride transfer protein – MTP) была обнаружена связь с некоторыми характеристиками метаболического синдрома. Стационарные пациенты с шизофренией – носители генотипа ТТ этого полиморфизма в азиатской популяции имеют в 2 раза более высокий риск развития метаболического синдрома, чем GG генотипы. При этом носители генотипа ТТ имеют более низкие показатели уровня липопротеидов высокой плотности, чем носители аллеля G [49].

Антипсихотики способны активировать глубинные механизмы регуляции обмена липидов: клозапин, галоперидол, оланзапин и рисперидон активируют на разных уровнях активность транскрипционного фактора SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), контролирующего липогенез и холестериногенез, что приводит к увеличению экспрессии генов-мишеней SREBP, вовлеченных в биосинтез жирных кислот [50]. У пациентов азиатского происхождения,

с диагнозом шизофрения получавших монотерапию одним из АВГ (клозапин, оланзапин или рисперидон), аллель Т полиморфизма rs11654081 гена SREBF1, кодирующего SREBP, связан с повышенным риском развития метаболического синдрома, а генотип ТТ rs11654081 встречается чаще среди пациентов с метаболическим синдромом [51].

Нарушения углеводного обмена

Некоторые пациенты, получающие оланзапин, имеют гиперлипидемию и гипергликемию, но без ИАНВ, что может быть результатом апоптоза в β -клетках поджелудочной железы, как показано в исследованиях на культурах клеток животных только для оланзапина, но не для рисперидона, хотя оба препарата вызывают биохимический «стресс» эндоплазматического ретикула к этих клетках [52].

Глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide или gastric inhibitory polypeptide – GIP) регулирует секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Имеются данные, что полиморфизм в гене GIP-рецептора (GIPR) (rs10423928) связан с секрецией инсулина, измеряемой путем теста на толерантность к глюкозе. В азиатской популяции у пациентов с шизофренией показано, что носители аллеля А (rs10423928) имеют повышенный риск развития гиперинсулинемии [53] и больший уровень изменения ИАНВ, чем прочие пациенты при терапии оланзапином [54].

Обсуждается роль глюкагоноподобного пептида (ГПП), принимающего участие в метаболизме глюкозы, который, как и инкретин, является продуктом одного гена – проглюкагона (посттранскрипционная модификация). Ген препроглюкагона (GCG) и ген рецептора ГПП (GLP-1 рецептор gene, GLP1R) могут быть связаны с ИАНВ. У пациентов европейского происхождения, с диагнозом шизофрения только получавших оланзапин или клозапин (14 недель), полиморфизм rs13429709 около гена GCG был связан с ИАНВ, а также наблюдалось взаимодействие этого полиморфизма с rs2268639 в гене GLP1R [55].

Система рецептора GLP1R в моделях на животных связывается с антипсихотик-подобным влиянием на повышение массы тела, она также вовлечена в механизмы глюкозозависимой выработки инсулина, насыщения, памяти и обучения у человека. Показано, что два полиморфизма этого гена (rs6923761 и rs1042044) связаны с изменениями выработки инсулина и уровней кортизола [55], однако при исследовании пациентов с шизофренией европейского происхождения, получавших оланзапин, перфеназин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон или клозапин, оказалось, что гаплотипы по этим полиморфизмам связаны с эффективностью терапии (оценка по изменению рейтинга шкалы PANSS) для каждого из препаратов, но не связаны с ИАНВ [56].

Имеются предположения, что антипсихотики, вызывающие ИАНВ, могут влиять на потребление глюкозы, обеспечиваемое работой транспортера глюкозы (glucose transporter type 4, GLUT4), а полиморфизмы гена TBC1 (domain family member 1, TBC1D1), белка,

регулирующего работу транспортера GLUT4, имели связь с ожирением в общей популяции. Пациенты с шизофренией европейского происхождения – носители аллеля Т полиморфизма rs9852 гена TBC1, расположенного рядом с сайтом связывания регуляторной miРНК, имели меньший уровень ИАНВ, чем СС генотипы, максимальный эффект генотипа выявлен для терапии клозапином и оланзапином [57].

Таким образом, имеется множественное генетическое влияние на системы углеводного и липидного обмена при формировании риска развития метаболических нарушений при терапии АВГ. И хотя эти риски имеют фенотипическую связь – формирование метаболического синдрома и его осложнений, реализация каждого из них обладает собственным патогенетическим механизмом, находящимся под генетическим контролем. Доказательство этого – различная вероятность формирования конкретных метаболических нарушений при использовании различных антипсихотиков и высокая межиндивидуальная вариативность у определенных пациентов.

Заключение

Ожирение как результат ИАНВ, инсулинорезистентность и гиперлипидемия – три базовых компонента метаболического синдрома – представляют собой полигенные мультифакторные патологические состояния, из чего следует задействованность множественных патофизиологических механизмов, которые могут перекрываться и при определенных условиях иметь высокий аддитивный потенциал, способствующий формированию метаболического синдрома и сопряженных с ним тяжелых соматических проблем.

В настоящее время в качестве основного индикаторного показателя для оценки риска формирования метаболического синдрома предлагают рассматривать ИАНВ, что определяется доступностью оценки и хорошей предиктивной значимостью. Проведенные клинические исследования показали, что различные антипсихотики имеют свой паттерн по риску формирования различных метаболических нарушений, входящих в структуру метаболического синдрома. Это дает основания полагать, что ранние проявления у определенных пациентов при приеме определенных антипсихотиков могут проявляться не в увеличении массы тела, а в нарушениях углеводного или липидного обмена. В этих случаях ИАНВ может рассматриваться как вторичное нарушение, спровоцированное дислипидемией или инсулинорезистентностью. Следовательно, имеются основания предполагать, что профили ИАНВ в результате применения разных АВГ, возможно, имеют разные механизмы развития, которые, вероятно, связаны с определенными препаратами. При этом существенную роль в формировании ИАНВ вносят и определенные генетические и эпигенетические факторы [58]. При применении рисперидона важное значение имеют полиморфизмы генов лептинового рецептора, рецептора нейропептида Y и параоксоназы 1-фермента, участвующего в метаболизме липопротеинов высокой плотности, что предполагает вовлечение пептидных систем регуля-

ции аппетита. При применении оланзапина наибольший эффект имеет полиморфизм генов аполипопротеина Е, аполипопротеина А4 и трансмембранных рецепторов, утилизирующие липопротеины низкой плотности (scavenger receptor), что означает вовлечение механизмов периферического липидного гомеостаза. Повышение уровня триглицеридов и сопутствующее ему повышение аппетита и массы тела при интактных показателях уровней лептина и инсулина в настоящее время рассматривают как специфическую форму ожирения [59].

Взаимосвязь липидного и углеводного обмена на уровне генетических механизмов регуляции осуществляется в том числе посредством гена, индуцируемого инсулином (Insulin induced gene – INSIG), который обеспечивает контроль биосинтеза липидов посредством обратной связи. Инсулин активирует промотор этого гена, а его продукты – белки эндоплазматического ретикулума – блокируют процессинг транскрипционного фактора SREBP. Имеются две изоформы INSIG, кодируемые двумя генами INSIG-1 и INSIG-2.

Интересен факт, что при замене антипсихотика (как первой, так и второй генерации) зипрасидоном отмечается снижение массы тела, причем данный эффект регистрируется только в отношении фармакогенной прибавки массы тела [60, 61]. В клетках жировой ткани зипрасидон, в отличие от клозапина, кветиапина и арипипразола, не вызывает повышения экспрессии генов клеточной дифференцировки адипоцитов и повышения уровней лептина и адипонектина, что свидетельствует о различном влиянии этих препаратов на метаболизм углеводов и жиров на уровне регуляции экспрессии генов [62]. Это дает основание предположить, что ИАНВ представ-

ляет собой специфический патофизиологический процесс, в формировании которого задействованы определенные механизмы, связанные как с конкретным антипсихотиком, так и с индивидуальными особенностями пациента, находящимися под генетическим и эпигенетическим контролем.

Длительный, часто пожизненный, прием АВГ может индуцировать важные эпигенетические процессы, связанные с влиянием на глубинные механизмы долгосрочной регуляции биохимических систем и каскадов – прежде всего на механизмы регуляции экспрессии генов, изменения которой могут быть критическим этапом развития побочных эффектов [63].

Известно, что метаболический синдром – обратимое состояние при условиях раннего выявления и применения своевременной коррекции. Именно это определяет необходимость выявления первых проявлений, которые различаются при применении разных антипсихотиков у определенных пациентов. В этих случаях индивидуальный подход к каждому пациенту имеет критическое значение и диктует необходимость комплексного подхода, включающего лабораторную диагностику к оценке состояния каждого пациента, получающего антипсихотики. Перспективной представляется превентивная диагностика индивидуального риска как определенных метаболических нарушений, так и метаболического синдрома при применении антипсихотиков. Это диктует необходимость разработки специальных генетических панелей, включающих как гены, контролирующие пищевое поведение, так и гены липидного и углеводного обмена, на основании которых появилась бы возможность оценить риски определенных метаболических нарушений и назначить наиболее безопасный в этом отношении антипсихотик.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Гурович И.Я., Узбеков М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
1. Gurovich I.Ya., Uzbekov M.G. K ponimaniyu biomarkerov psikhicheskikh rasstroistv // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2015. – № 3. – S. 80–83.
2. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert Opin Med Diagn. – 2013. – Vol. 7, No. 5. – P. 417–422.
2. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // Expert Opin Med Diagn. – 2013. – Vol. 7, No. 5. – P. 417–422.
3. Schmitt A., Martins-de-Souza D., Akbarian S., Cassoli J.S., Ehrenreich H., Fischer A., Fonteh A., Gattaz W.F., Gawlik M., Gerlach M., Grünblatt E., Halene T., Hasan A., Hashimoto K., Kim Y.K., Kirchner S.K., Kornhuber J., Kraus T.F., Malchow B., Nascimento J.M., Rossner M., Schwarz M., Steiner J., Talib L., Thibaut F., Riederer P., Falkai P. Members of the WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for Biomarkers and Endophenotypes of Schizophrenia, Part III: Molecular Mechanisms // World J Biol Psychiatry. – 2017. – Aug. – Vol. 18, No. 5. – P. 330–356.
3. Schmitt A., Martins-de-Souza D., Akbarian S., Cassoli J.S., Ehrenreich H., Fischer A., Fonteh A., Gattaz W.F., Gawlik M., Gerlach M., Grünblatt E., Halene T., Hasan A., Hashimoto K., Kim Y.K., Kirchner S.K., Kornhuber J., Kraus T.F., Malchow B., Nascimento J.M., Rossner M., Schwarz M., Steiner J., Talib L., Thibaut F., Riederer P., Falkai P. Members of the WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for Biomarkers and Endophenotypes of Schizophrenia, Part III: Molecular Mechanisms // World J Biol Psychiatry. – 2017. – Aug. – Vol. 18, No. 5. – P. 330–356.
4. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Комплексная модель управления рисками развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14, № 11 (126). – С. 34–45.
4. Mazo G.E., Kibitov A.O. Kompleksnaya model' upravleniya riskami razvitiya metabolicheskikh narushenii pri ispol'zovanii atipichnykh antipsikhotikov // Psikhicheskoe zdorov'e. – 2016. – T. 14, No 11 (126). – S. 34–45.
5. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 2–13. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
5. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Farmakogeneticheskii podkhod k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti antipsikhoticheskoi farmakoterapii shizofrenii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2017. – No 1. – S. 2–13. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
6. 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.
6. Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskii M.Ya., Mosolov S.N. Metabolicheskii sindrom u bol'nykh shizofreniei (obzor literatury) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2014. – No 3. – S. 8–14.
7. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 10. – С. 85–93.
7. Gorobets L.N., Mazo G.E. Neuroendokrinnye disfunktsii pri ispol'zovanii psikhofarmakoterapii: klinika, diagnostika, faktory riska i korrektsiya. // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2014. – No 10. – S. 85–93.
8. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 90–96.
8. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Metabolicheskie rasstroistva u bol'nykh shizofreniei v protsesse terapii atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112, No 9. – S. 90–96.

9. Rojo L.E., Gaspar P.A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacol Res.* – 2015. – Nov. – Vol. 10, No. 1. – P. 74–85.
10. Cuerda C., Velasco C., Merchán-Naranjo J., García-Peris P., Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity // *Eur J Clin Nutr.* – 2014. – Feb. – Vol. 68, No. 2. – P. 146–152.
11. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
12. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Mosolov S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *The World Journal of Biological Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 2–44.
13. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладженский М.Я., Потанов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
14. Henderson D.C., Vincenzi B., An drea N.V., Ulloa M., Copeland P.M. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses // *Lancet Psychiatry.* – 2015. – May. – Vol. 2, No. 5. – P. 452–464.
15. Otaño L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.G. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 26–32.
16. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. 94–112.
17. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, No. 12. – P. 972–978.
18. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Jul. – Vol. 51, No. 8. – P. 480–491.
19. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A., Taylor V., Wells G. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 6. – P. 368–389.
20. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015. – Jan. – Vol. 14, No. 1. – P. 73–96.
21. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Lobos C.A., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2010. – Nov. – Vol. 123, No. 2–3. – P. 225–233.
22. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulkarna P. Metabolic syndrome in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2013. – Vol. 35, No. 3. – P. 227–240.
23. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 14, No. 2. – P. 269–284.
24. Devlin A.M., Panagiotopoulos C. Metabolic side effects and pharmacogenetics of second-generation antipsychotics in children // *Pharmacogenomics.* – 2015. – Vol. 16, No. 9. – P. 981–996.
25. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action // *CNS Drugs.* – 2011. – Dec. 1. – Vol. 25, No. 12. – P. 1035–1059.
26. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* – 2006. – Sep. – Vol. 7, No. 6. – P. 863–887.
27. Reynolds G.P., Hill M.J., Kirk S.L. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain – mechanisms and genetics // *J Psychopharmacol.* – 2006. – Jul. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 15–18.
28. 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. – Mar. – Vol. 17, No. 3. – P. 242–266.
29. Brandl E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Can J Psychiatry.* – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 76–88.
30. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150.
31. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: A meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2014. – Vol. 18, No. 4. – P. 229–242.
32. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Nov. 1. – Vol. 25, No. 11. – P. 933–969.
33. Suetani R.J., Siskind D., Reichhold H., Kisely S. Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis // *Psychopharmacology (Berl).* – 2017. – Sep. 6. – Vol. 234, Issue 20. – P. 2989–3008.
34. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M., Robinson D.G., Fleischacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Kane J.M., Malhotra A.K., Correll C.U. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, Issue 6. – P. 1418–1437.
9. Rojo L.E., Gaspar P.A., Silva H., Risco L., Arena P., Cubillos-Robles K., Jara B. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology // *Pharmacol Res.* – 2015. – Nov. – Vol. 10, No. 1. – P. 74–85.
10. Cuerda C., Velasco C., Merchán-Naranjo J., García-Peris P., Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity // *Eur J Clin Nutr.* – 2014. – Feb. – Vol. 68, No. 2. – P. 146–152.
11. Mosolov S.N., Kabanov S.O. Metabolicheskie narusheniya pri antipsikhoticheskoi terapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2008. – T. 13, № 2. – S. 162–172.
12. Hasan A., Falkai P., Möller H.J., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W.F., Thibaut F., Mosolov S. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *The World Journal of Biological Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 2–44.
13. Mosolov S.N., Ryzkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoi farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2008. – T. 18, № 3. – S. 75–90.
14. Henderson D.C., Vincenzi B., An drea N.V., Ulloa M., Copeland P.M. Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses // *Lancet Psychiatry.* – 2015. – May. – Vol. 2, No. 5. – P. 452–464.
15. Otaño L.M., Izquierdo L.B., Mondragón A.G., Pinedo M.A., Ayerdi I.G. After six months of anti-psychotic treatment: Is the improvement in mental health at the expense of physical health? // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 26–32.
16. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J., Drukker M. Almost All Antipsychotics Result in Weight Gain: A Meta-Analysis // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. 94–112.
17. Green M., Marder S., Glynn S. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, No. 12. – P. 972–978.
18. Newcomer J.W., Haupt D.W. The metabolic effects of antipsychotic medications // *Can J Psychiatry.* – 2006. – Jul. – Vol. 51, No. 8. – P. 480–491.
19. Dent R., Blackmore A., Peterson J., Habib R., Kay G.P., Gervais A., Taylor V., Wells G. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 6. – P. 368–389.
20. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. Weight gain and antipsychotics: a drug safety review // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015. – Jan. – Vol. 14, No. 1. – P. 73–96.
21. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Lobos C.A., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2010. – Nov. – Vol. 123, No. 2–3. – P. 225–233.
22. Malhotra N., Grover S., Chakrabarti S., Kulkarna P. Metabolic syndrome in schizophrenia // *Indian J Psychol Med.* – 2013. – Vol. 35, No. 3. – P. 227–240.
23. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 14, No. 2. – P. 269–284.
24. Devlin A.M., Panagiotopoulos C. Metabolic side effects and pharmacogenetics of second-generation antipsychotics in children // *Pharmacogenomics.* – 2015. – Vol. 16, No. 9. – P. 981–996.
25. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action // *CNS Drugs.* – 2011. – Dec. 1. – Vol. 25, No. 12. – P. 1035–1059.
26. Müller D.J., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia // *Pharmacogenomics.* – 2006. – Sep. – Vol. 7, No. 6. – P. 863–887.
27. Reynolds G.P., Hill M.J., Kirk S.L. The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain – mechanisms and genetics // *J Psychopharmacol.* – 2006. – Jul. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 15–18.
28. 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. – Mar. – Vol. 17, No. 3. – P. 242–266.
29. Brandl E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Can J Psychiatry.* – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 76–88.
30. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150.
31. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: A meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2014. – Vol. 18, No. 4. – P. 229–242.
32. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2011. – Nov. 1. – Vol. 25, No. 11. – P. 933–969.
33. Suetani R.J., Siskind D., Reichhold H., Kisely S. Genetic variants impacting metabolic outcomes among people on clozapine: a systematic review and meta-analysis // *Psychopharmacology (Berl).* – 2017. – Sep. 6. – Vol. 234, Issue 20. – P. 2989–3008.
34. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X., Nitta M., Maayan L., John M., Robinson D.G., Fleischacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Kane J.M., Malhotra A.K., Correll C.U. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, Issue 6. – P. 1418–1437.

35. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Apr. – Vol. 15, No. 6. – P. 869–884.
36. 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, No. 9. – P. 1416–1422.
37. 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. – Jun. – Vol. 20, No. 6. – P. 359–366.
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. – Sep. – Vol. 20, No. 9. – P. 569–572.
39. 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. – Aug. – Vol. 73, No. 8. – P. 1077–1086.
40. 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, No. 1. – P. 11–17.
41. Yu W., De Hert M., Moons T., Claes S.J., Correll C.U., van Winkel R. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Apr. – Vol. 33, No. 2. – P. 186–192.
42. Jassim G., Fernø J., Theisen F.M., Haberhausen M., Christoforou A., Håvik B., Gebhardt S., Remschmidt H., Mehler-Wex C., Hebebrand J., Lehellard S., Steen V.M. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Jan. – Vol. 44, No. 1. – P. 15–20.
43. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Feb. – Vol. 33, No. 1. – P. 74–79.
44. 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, No. 1. – P. 57–62.
45. Hong C.J., Chen T.T., Bai Y.M., Liou Y.J., Tsai S.J. Impact of apolipoprotein A5 (APOA5) polymorphisms on serum triglyceride levels in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Jan. – Vol. 13, No. 1. – P. 22–29.
46. de Leon J., Correa JC, Rúaño G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels // *Schizophr Res*. – 2008. – Jan. – Vol. 98, No. 1–3. – P. 40–46.
47. Diaz F.J., Meary A., Arranz M.J., Rúaño G, Windemuth A., de Leon J. Acetyl-coenzyme A carboxylase alpha gene variations may be associated with the direct effects of some antipsychotics on triglyceride levels // *Schizophr Res*. – 2009. – Dec. – Vol. 115, No. 2–3. – P. 136–140.
48. Smith R.C., Segman R.H., Golcer-Dubner T., Pavlov V., Lerer B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia // *Pharmacogenomics J*. – 2008. – Jun. – Vol. 8, No. 3. – P. 228–236.
49. Liou Y.J., Tsai S.J., Wang Y.C., Bai Y.M., Hong C.J. Genetic variants of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) are associated with metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Jun. – Vol. 33, No. 3. – P. 313–318.
50. Laressergues E., Bert E., Duriez P., Hum D., Majd Z., Staels B., Cussac D. Does endoplasmic reticulum stress participate in APD-induced hepatic metabolic dysregulation? // *Neuropharmacology*. – 2012. – Feb. – Vol. 62, No. 2. – P. 784–796.
51. Yang L., Chen J., Li Y., Wang Y., Liang S., Shi Y., Shi S., Xu Y. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics // *World J Biol Psychiatry*. – 2016. – Apr. – Vol. 28. – P. 1–8.
52. Ozasa R., Okada T., Nadanaka S., Nagamine T., Zyryanova A., Harding H., Ron D., Mori K. The antipsychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic β cells by blocking PERK-mediated translational attenuation // *Cell Struct Funct*. – 2013. – Vol. 38, No. 2. – P. 183–195.
53. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // *Pharmacogenomics J*. – 2012. – Dec. – Vol. 12, No. 6. – P. 507–512.
54. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. GIPR gene polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia treated with olanzapine // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 27, No. 2. – P. 162–164.
55. Brandl E.J., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Zai C.C., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Mar. – Vol. 15, No. 4. – P. 423–431.
56. Ramsey T.L., Liu Q., Brennan M.D. Replication of SULF4A1-1 as a pharmacogenetic marker of olanzapine response and evidence of lower weight gain in the high response group // *Pharmacogenomics*. – 2014. – May. – Vol. 15, No. 7. – P. 933–939.
35. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Apr. – Vol. 15, No. 6. – P. 869–884.
36. 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, No. 9. – P. 1416–1422.
37. 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. – Jun. – Vol. 20, No. 6. – P. 359–366.
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. – Sep. – Vol. 20, No. 9. – P. 569–572.
39. 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. – Aug. – Vol. 73, No. 8. – P. 1077–1086.
40. 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, No. 1. – P. 11–17.
41. Yu W., De Hert M., Moons T., Claes S.J., Correll C.U., van Winkel R. CNR1 gene and risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Apr. – Vol. 33, No. 2. – P. 186–192.
42. Jassim G., Fernø J., Theisen F.M., Haberhausen M., Christoforou A., Håvik B., Gebhardt S., Remschmidt H., Mehler-Wex C., Hebebrand J., Lehellard S., Steen V.M. Association study of energy homeostasis genes and antipsychotic-induced weight gain in patients with schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Jan. – Vol. 44, No. 1. – P. 15–20.
43. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Feb. – Vol. 33, No. 1. – P. 74–79.
44. 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, No. 1. – P. 57–62.
45. Hong C.J., Chen T.T., Bai Y.M., Liou Y.J., Tsai S.J. Impact of apolipoprotein A5 (APOA5) polymorphisms on serum triglyceride levels in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment // *World J Biol Psychiatry*. – 2012. – Jan. – Vol. 13, No. 1. – P. 22–29.
46. de Leon J., Correa JC, Rúaño G, Windemuth A, Arranz MJ, Diaz FJ. Exploring genetic variations that may be associated with the direct effects of some antipsychotics on lipid levels // *Schizophr Res*. – 2008. – Jan. – Vol. 98, No. 1–3. – P. 40–46.
47. Diaz F.J., Meary A., Arranz M.J., Rúaño G, Windemuth A., de Leon J. Acetyl-coenzyme A carboxylase alpha gene variations may be associated with the direct effects of some antipsychotics on triglyceride levels // *Schizophr Res*. – 2009. – Dec. – Vol. 115, No. 2–3. – P. 136–140.
48. Smith R.C., Segman R.H., Golcer-Dubner T., Pavlov V., Lerer B. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia // *Pharmacogenomics J*. – 2008. – Jun. – Vol. 8, No. 3. – P. 228–236.
49. Liou Y.J., Tsai S.J., Wang Y.C., Bai Y.M., Hong C.J. Genetic variants of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP) are associated with metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics // *J Clin Psychopharmacol*. – 2013. – Jun. – Vol. 33, No. 3. – P. 313–318.
50. Laressergues E., Bert E., Duriez P., Hum D., Majd Z., Staels B., Cussac D. Does endoplasmic reticulum stress participate in APD-induced hepatic metabolic dysregulation? // *Neuropharmacology*. – 2012. – Feb. – Vol. 62, No. 2. – P. 784–796.
51. Yang L., Chen J., Li Y., Wang Y., Liang S., Shi Y., Shi S., Xu Y. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics // *World J Biol Psychiatry*. – 2016. – Apr. – Vol. 28. – P. 1–8.
52. Ozasa R., Okada T., Nadanaka S., Nagamine T., Zyryanova A., Harding H., Ron D., Mori K. The antipsychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic β cells by blocking PERK-mediated translational attenuation // *Cell Struct Funct*. – 2013. – Vol. 38, No. 2. – P. 183–195.
53. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. Association between the GIPR gene and the insulin level after glucose loading in schizophrenia patients treated with olanzapine // *Pharmacogenomics J*. – 2012. – Dec. – Vol. 12, No. 6. – P. 507–512.
54. Ono S., Suzuki Y., Fukui N., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Tsuneyama N., Someya T. GIPR gene polymorphism and weight gain in patients with schizophrenia treated with olanzapine // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. – 2015. – Vol. 27, No. 2. – P. 162–164.
55. Brandl E.J., Tiwari A.K., Chowdhury N.I., Zai C.C., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Genetic variation in the GCG and in the GLP1R genes and antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Mar. – Vol. 15, No. 4. – P. 423–431.
56. Ramsey T.L., Liu Q., Brennan M.D. Replication of SULF4A1-1 as a pharmacogenetic marker of olanzapine response and evidence of lower weight gain in the high response group // *Pharmacogenomics*. – 2014. – May. – Vol. 15, No. 7. – P. 933–939.

57. Brandl E.J., Tiwari A.K., Lett T.A., Shaikh S.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain // *Hum Psychopharmacol.* – 2013. – Mar. – Vol. 28, No. 2. – P. 183–187.
58. 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, No. 5. – P. 474–482.
59. Gaysinskaya V.A., Karatayev O., Chang G.Q., Leibowitz S.F. Increased Caloric Intake after a High-Fat Preload: Relation to Circulating Triglycerides and Orexigenic Peptides // *Physiol Behav.* – 2007. – Vol. 91. – P. 142–153.
60. Rossi A., Cañas F., Fagiolini A., Larmo I., Levy P., Montes J.M., Papageorgiou G., Sturlason R., Zink M., Correll C.U. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: Focus on ziprasidone // *Postgraduate Medicine.* – 2011. – Vol. 123. – P. 135–159.
61. Weiden P.J., Daniel D.G., Simpson G., Romano S.J. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone // *J of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 595–600.
62. Sárvári 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. – Aug. 8. – Vol. 450, No. 4. – P. 1383–1389.
63. Swathy B., Banerjee M. Understanding epigenetics of schizophrenia in the backdrop of its antipsychotic drug therapy // *Epigenomics.* – 2017. – May. – Vol. 9, No. 5. – P. 721–736.
57. Brandl E.J., Tiwari A.K., Lett T.A., Shaikh S.A., Lieberman J.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L., Müller D.J. Exploratory study on association of genetic variation in TBC1D1 with antipsychotic-induced weight gain // *Hum Psychopharmacol.* – 2013. – Mar. – Vol. 28, No. 2. – P. 183–187.
58. 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, No. 5. – P. 474–482.
59. Gaysinskaya V.A., Karatayev O., Chang G.Q., Leibowitz S.F. Increased Caloric Intake after a High-Fat Preload: Relation to Circulating Triglycerides and Orexigenic Peptides // *Physiol Behav.* – 2007. – Vol. 91. – P. 142–153.
60. Rossi A., Cañas F., Fagiolini A., Larmo I., Levy P., Montes J.M., Papageorgiou G., Sturlason R., Zink M., Correll C.U. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: Focus on ziprasidone // *Postgraduate Medicine.* – 2011. – Vol. 123. – P. 135–159.
61. Weiden P.J., Daniel D.G., Simpson G., Romano S.J. Improvement in indices of health status in outpatients with schizophrenia switched to ziprasidone // *J of Clinical Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 595–600.
62. Sárvári 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. – Aug. 8. – Vol. 450, No. 4. – P. 1383–1389.
63. Swathy B., Banerjee M. Understanding epigenetics of schizophrenia in the backdrop of its antipsychotic drug therapy // *Epigenomics.* – 2017. – May. – Vol. 9, No. 5. – P. 721–736.

Genetic Markers of Metabolic Side-Effects Risks in Second-Generation Antipsychotic Therapy

G.E. Mazo¹, A.O. Kibitov²

¹ *Bekhterev's National medical research center of psychiatry and neurology, Ministry of health of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia*

² *Serbky's National medical research center of psychiatry and neurology, Ministry of health of Russian Federation, Moscow, Russia*

SUMMARY:

The serious side-effects of second-generation antipsychotic (SGA) therapy are the metabolic disorders such as increase in body mass, obesity, disorders of carbohydrate and lipid metabolism (dyslipidemia, hyperglycemia, insulin resistance) and metabolic syndrome. The aim of our review was to analyze the current data about the risks markers of metabolic side-effects during SGA treatment. It was shown that the major role belongs to the genes responsible for the central control of eating behavior (hypothalamus, "reward"-system) and to the genes of (in-) direct "targets" of SGA. The genes of metabolic, endocrine and peripheral eating behavior systems play the modulate role. It is possible that the influence of the genetic systems of peripheral metabolic disorders (lipid and carbohydrate systems) is especially important in patients with high genetic risks of these disorders. In those cases SGA are the pharmacological "triggers" of risks leading to the rapid and severe clinical manifestation of metabolic disorders. It is obvious that the special genetic panels are necessary for the preventive diagnostics of individual metabolic side-effects risks of SGA treatment. The panels should include the genes of eating behavior, lipid and carbohydrate metabolism. These diagnostic procedures will clinically result in the possibility of the individual treatment with the safest SGA agent.

KEY WORDS: antipsychotics, genetics, pharmacogenetics, SGA, metabolic syndrome, genetic polymorphism

CONTACT: Contact: galina-mazo@yandex.ru