

Ассоциация носительства однонуклеотидного варианта гена лептинового рецептора *LEP* (rs3828942) с развитием антипсихотик-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с шизофренией

В.С. Добродеева¹, М.Ю. Толмачев¹, Н.А. Шнайдер¹, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова^{1, 2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 имени П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ:

Цель: Изучение роли носительства полиморфного варианта гена *LEP* (rs3828942) в развитии антипсихотик-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с шизофренией, постоянно проживающих в европейской части Российской Федерации.

Материалы и методы: В проспективное исследование были включены 117 взрослых пациентов с расстройствами шизофренического спектра (F2 по МКБ-10) и без хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, постоянно проживающих в европейской части Российской Федерации. Пациенты принимали антипсихотики в режиме монотерапии.

Результаты: Носительство аллели А однонуклеотидного варианта *Lys656Asn* (rs3828942) гена лептина *LEP* ассоциировано с развитием нарушений углеводного обмена (увеличением концентрации глюкозы в плазме крови натощак до значения выше 6,1 ммоль/л) у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотики.

Выводы: Полиморфность гена лептина *LEP* может являться фактором формирования нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лептин, *LEP Lys656Asn*, шизофрения, антипсихотики, изменение концентрации глюкозы, фармакогенетика

КОНТАКТ: nreginaf77@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Добродеева В.С., Толмачев М.Ю., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Ассоциация носительства однонуклеотидного варианта гена лептинового рецептора *LEP* (rs3828942) с развитием антипсихотик-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 1. – С. 16–20. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.37.30.002

Антипсихотики (АПС), также известные как нейрорепептики, являются основными препаратами, используемыми при терапии психических расстройств шизофренического спектра. Кроме того, АПС нашли широкое применение при многих других психических расстройствах, таких как биполярное аффективное расстройство (БАР), депрессия, психоз, вызванный деменцией, пограничное расстройство личности и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР). Вышеперечисленные психические расстройства зачастую требуют длительной терапии для достижения устойчивой ремиссии. АПС принято подразделять на две группы: АПС первого поколения (АПП) и второго поколения (АВП), также известные как типичные и атипичные АПС. АПП показали свою эффективность в отношении позитивных симптомов шизофрении, в основном за счет способности блокировать D₂-рецепторы дофамина. АВП эффективны в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении [1]. АВП демонстрируют более низкую специфич-

ность к D₂-рецепторам и обеспечивают свой терапевтический эффект с помощью другого механизма [2]. Серотонин-дофаминовый антагонизм (5HT_{2A}/D_{2,3,4}) в сочетании с аффинитетом к адренергическим, гистаминовым и холинергическим рецепторам является ключевым механизмом действия АВП [3]. Эти рецепторы работают в тесной взаимосвязи с рецепторами агутин-родственного пептида (AGRP), проопиомеланокортином (POMC) и системой лептина.

Несмотря на высокую терапевтическую эффективность, применение АПС сопряжено с серьезными нежелательными реакциями (НР). Использование АПП в большей степени сопровождается экстрапирамидными НР и гиперпролактинемией, а метаболические нарушения имеют меньшую выраженность [4]. Использование АВП осложняется антипсихотик-индуцированным увеличением массы тела, развитием диабета II типа и развитием сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Зачастую пациенты отмечают увеличение веса, вызванное АПС, и прекращают терапию.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования главному врачу Санкт-Петербургской городской психиатрической больницы № 1 имени П.П. Кащенко, д-ру мед. наук О.В. Лиманкину, главному врачу Республиканской психиатрической клинической больницы имени академика В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан Ф.Г. Зиганшину, заведующему кафедрой психиатрии и наркологии Казанского государственного медицинского университета профессору К.К. Яхину.

Антипсихотик-индуцированное увеличение веса приводит к более высокому риску развития ожирения [6]. Кроме того, развитие ожирения может быть сопряжено с другими сопутствующими патологиями, такими как сахарный диабет II типа, гипертензия, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания [7]. Отмечается, что существует более высокий риск развития гипертриглицеридемии через 12 недель после первоначального воздействия АВП [8]. Все эти компоненты входят в метаболический синдром. По данным Международной диабетической федерации (МДФ), метаболический синдром определяется при наличии абдоминального типа ожирения – окружность талии более 90 см у мужчин и женщин и двух дополнительных критериев:

- 1) повышение уровня триглицеридов до значения не менее 150 мг/дл;
- 2) уменьшение уровня холестерина ЛПВП ниже значения 40 мг/дл для мужчин, ниже 50 мг/дл для женщин;
- 3) систолическое артериальное давление не менее 130 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление не менее 85 мм рт. ст.;
- 4) концентрация глюкозы натощак не менее 5,6 ммоль/л [9].

Хотя увеличение веса является относительно распространенной НР при приеме АВП, изменение веса сильно варьируется [10]. Поскольку пути, ответственные за формирование метаболического синдрома при приеме АПС, еще не до конца понятны, изучение взаимосвязей между его симптомами и полиморфными вариантами генов-кандидатов может помочь объяснить механизмы, с помощью которых происходят данные изменения. Все большее число исследований предполагают связь между увеличением веса, ассоциированным с терапией АПС, и носительством полиморфных вариантов генов, связанным с нейропептидами, которые влияют на аппетит и чувство насыщения, такими как лептин [11]. Результаты, полученные для однонуклеотидного варианта (ОНВ) *LEP* rs3828942 показывают, что его носительство может быть связано с увеличением веса в контексте применения рисперидона [12]. Необходимо провести дополнительные исследования генетического варианта гена лептина *LEP* (rs38), а также других вариантов генов лептина, прежде чем можно будет сделать окончательные выводы. При длительной терапии АПС эти расстройства приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям, повышающим смертность данного контингента больных (стандартизованный коэффициент смертности для женщин составляет 3,3, для мужчин – 2,2) [13].

Материалы и методы

Нами были обследованы пациенты европеоидной расы, постоянно проживающие на территории европейской части России, проходившие стационарное лечение в Санкт-Петербургской городской психиатрической больнице № 1 имени П.П. Кащенко и Республиканской клинической психиатрической больницы имени В.М. Бехтерева Республики Татарстан. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Национального медицинского научно-исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева. Все процедуры, проводимые

в исследовании с участием людей, соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее более поздним поправкам.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) постоянное проживание на территории Северо-Западного региона и Республики Татарстан Российской Федерации; 2) возраст от 18 до 55 лет; 3) наличие психических расстройств шизофренического спектра (F2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)); 4) подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения/невключения пациентов в исследование являлись: 1) возраст младше 18 и старше 55 лет; 2) соматические расстройства в стадии декомпенсации; 3) органические поражения головного мозга; 4) беременность и лактация; 5) участие в других исследованиях.

Настоящее исследование состояло из двух этапов обследования пациентов. Во время первого визита состоялось подписание информированного согласия, после чего были проведены физикальное обследование и антропометрические измерения (индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедра), биохимический анализ крови (определение концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глюкозы в плазме крови натощак, липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов, общего белка, альбумина, мочевой кислоты, креатинина). Биохимические маркеры измерялись на биохимическом анализаторе ErbaXL 200 (ErbaLachena, Чехия) с помощью наборов реагентов («Вектор Бест», Россия). После периода наблюдения (6–8 недель) во время второго визита был повторно проведен физикальный осмотр, выполнены антропометрические измерения, взяты общий и биохимический анализы крови. Также получены образцы венозной крови для проведения молекулярно-генетических исследований.

Пробоподготовка образцов крови для выделения дезоксерибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялась реагентом для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (АмплиСенс®). Экстракцию ДНК выполняли набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Генотипирование по ОНВ гена *LEP* Lys656Asn (rs3828942) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов (ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Россия).

В качестве метрик описательной статистики использовали среднее $\pm$ стандартное отклонение (σ), квантили распределения (Q_1 , Q_2 , Q_3) и 95%-ный доверительный интервал, доверительные интервалы, подсчитанные методом bootstrap BCA (bootstrap bias corrected, accelerated). Соответствие закону нормального распределения устанавливали с помощью теста Шапиро – Уилка. Для сравнения средних двух количественных признаков, для которых нет основания предполагать ненормальную природу распределения и гетерогенную дисперсию (гомогенность устанавливалась критерием Левена), использовали Т-тест и парный Т-тест для зависимых наблюдений. Для

ненормально распределенных значений применяли непараметрический аналог – перестановочный тест. «Отношение шансов» (oddsratio-OR) и доверительный интервал для него (credible interval CrI) использовались для установления силы ассоциации между бинарными признаками. Соответствие закону Харди – Вайнберга было установлено методом Монте-Карло с марковскими цепями в программе GENEPOP 4.7.0. Анализ был проведен на языке программирования R с использованием программного интерфейса Rstudio и пакетов библиотек dplyr, data.table, haven, readxl, DescTools, rcompanion, purrr, coin.

Результаты

В проспективном исследовании группа обследуемых включала 22 женщины и 95 мужчин (117 человек) европеоидной расы, постоянно проживающих на европейской части России. Участники исследования имели психические расстройства категории F2, согласно МКБ-10: F20 – 98, F21.8 – 2, F22.8 – 3, F23 – 10, F25.1 – 4. 28 человек принимали галоперидол, 6 человек – зуклопентиксол, 6 человек – трифлуоперазин, всего 40 человек принимали препараты группы АПП. 77 человек принимали препараты, относящиеся к АПВ: 15 человек принимали оланзапин, 17 – рисперидон, 12 – кветиапин, 5 – азенапин, 11 – клозапин, 6 – палиперидон, 3 – арипипразол, 5 – сертиндол, 1 – сульпирид, 1 – амисульпирид, 1 – хлорпромазин. Средний возраст начала психического расстройства составил $24,56 \pm 1,95$ лет; средний возраст первого обращения за медицинской помощью – $26,5 \pm 1,65$ лет; средний возраст начала терапии АПС – $25,7 \pm 1,7$ лет (табл. 1). Период наблюде-

ния за пациентами в среднем составил $8,36 \pm 1,13$ недель. Участники проспективного исследования были разбиты на две группы: 1-я группа принимала АПП, 2-я группа – АПВ.

Не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по половозрастным характеристикам между 1-й и 2-й группой (табл. 1, 2).

На момент вступления в исследования между 1-й и 2-й группой наблюдения не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$) по измеряемым маркерам метаболического синдрома – длине окружности талии и концентрации глюкозы натощак, а также не было выявлено различий в распределении по генотипу ОНВ гена *LEP* (rs3828942) между этими двумя группами (табл. 3). Все это позволяет сделать вывод о сопоставимости этих двух групп.

Соответствие закону распределения Харди – Вайнберга позволяет сделать вывод о генетической репрезентативности выборки и распространить полученные результаты на генеральную совокупность.

В течение всего периода наблюдения пациенты находились на стационарном лечении, тем самым были минимизированы различия в питании и двигательной активности. Можно предположить, что любые дальнейшие различия у пациентов были вызваны приемом АПС и могут быть объяснены им, а также генетическими особенностями пациентов. Нами не были выявлены ассоциации с увеличением длины окружности талии и носительством различных ОНВ гена *LEP* (rs3828942).

Концентрация глюкозы в плазме крови натощак у пациентов 1-й и 2-й групп, а также у носителей различных генотипов по ОНВ *LEP* (rs3828942) представлены в табл. 4. Для оценки силы ассоциации

Таблица 1. Возрастные показатели обследованных

Показатель	Группа	Квантиль распределения и доверительный интервал			Уровень значимости p
		Q_1	Q_2	Q_3	
Возраст на момент исследования, лет	1	24,5 [21,00; 27,00]	32,0 [26,50; 39,00]	43,2 [39,00; 45,25]	0,69
	2	26,0 [23,00; 26,00]	29,0 [26,00; 32,00]	41,0 [33,00; 45,00]	
Возраст появления симптомов психического заболевания, лет	1	17,0 [16,00; 18,00]	22,5 [18,00; 25,00]	31,7 [25,00; 39,00]	0,72
	2	17,0 [16,00; 18,00]	22,5 [21,00; 24,00]	27,5 [25,00; 33,00]	
Возраст первого обращения за медпомощью, лет	1	19,0 [18,00; 19,00]	24,5 [20,00; 31,00]	36,7 [27,00; 39,00]	0,59
	2	20,0 [18,00; 21,00]	24,0 [21,00; 24,50]	30,25 [26,00; 34,00]	
Возраст начала приема антипсихотиков, лет	1	18,2 [15,00; 20,00]	24,5 [20,00; 31,00]	36,5 [26,50; 39,00]	0,50
	2	20,0 [18,00; 21,00]	23,5 [21,00; 25,00]	29,2 [26,00; 33,00]	

Таблица 2. Возрастные показатели обследованных

Характеристика распределения	1-я группа	2-я группа	Уровень значимости p
Всего, человек	40	77	0,13
Женщины/Мужчины, человек	11/29	11/66	
Женщины, %	28	14	
Наличие зависимости от никотина / отсутствие зависимости от никотина, человек	12/21	33/35	0,29
Процент курящих, %	36	49	

Таблица 3. Распределение генотипов по ОНВ гена *LEP* (rs3828942) у обследованных

Группа	Распределение генотипов по ОНВ гена <i>LEP</i> (rs3828942)			Аллель А	Аллель G
	AA	AG	GG		
1-я группа	7	14	11	28	36
2-я группа	16	27	20	59	67
F-тест	Уровень значимости <i>p</i> = 0,96				
Оценка точного <i>p</i> значения метод Монте-Карло с марковскими цепями					
Характеристика	Уровень значимости <i>p</i>	S.E.	W&C	R&H	Шаги
Общее значение	0,22	0,00	0,13	0,13	83 186
Избыток гетерозигот	0,93	0,00	0,13	0,13	83 982
S.E – стандартная ошибка, W&C – F-критерий согласно Weir и Coherman, R&H – F-критерий согласно Robertson и Hill.					

Таблица 4. Динамика изменения концентрации глюкозы у обследованных в зависимости от генотипа

Визит	Концентрация глюкозы (ммоль/л) (медиана и доверительный интервал)						Уровень значимости <i>p</i>
	Генотип <i>ОНВ LEP</i> (rs3828942), 1-я группа			Генотип <i>ОНВ LEP</i> (rs3828942), 2-я группа			
	AA	AG	GG	AA	AG	GG	
1	5,11 [4,70; 5,60]	5,26 [5,04; 5,49]	4,95 [4,62; 5,64]	5,26 [4,89; 5,57]	5,41 [4,88; 5,73]	5,36 [5,17; 5,76]	Более 0,05
2	5,42 [4,87; 5,66]	5,09 [4,83; 5,37]	4,77 [4,59; 4,95]	5,31 [4,42; 5,68]	5,07 [4,49; 5,30]	5,10 [4,44; 5,18]	

использовалось отношение шансов (OR) и доверительный интервал (CrI), а также порог – концентрация глюкозы в плазме крови, равная 6,1 ммоль/л. Для аллели А получены следующие результаты: $OR_A = 2,61$, $CrI_A = (1,42; 4,54)$. Для аллели G: $OR_G = 0,41$, $CrI_G = (0,22; 0,70)$.

Обсуждение

АПС не оказывают непосредственного влияния на рецептор лептина, но они вносят дисбаланс в центральные и периферические механизмы регуляции обмена веществ и пищевого поведения пациента. Блокада гистаминовых рецепторов (H1R) вторично создает резистентность к лептину, что приводит к увеличению концентрации лептина [14]. Существует гипотеза, согласно которой нейроны, реагирующие на лептин в центральной нервной системе, являются нейронами с экспрессией агути-опосредованного пептида (AgRP) и проопиомеланокортина (POMC) [15]. Классическими механизмами сигнальных каскадов служат следующие взаимодействия: лептин связывает внеклеточный домен b-лептинового рецептора (LEP-b), который активирует янус-киназу, которая фосфорилирует LEP-b, а фосфорилированный LEP-b активирует сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT (STAT3), который стимулирует экспрессию POMC и ингибирует AgRP [16]. Кроме того, лептин гиперполяризует нейроны AgRP и деполяризует нейроны, чувствительные к POMC [17]. Существуют доказательства того, что лептин гиперполяризует нейроны AgRP, открывая АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP}), а также того, что для подавления аппетита необходимо взаимодействие лептина с рецепторами к γ -аминомасляной кислоте (GABA_A-рецепторами) [18].

В соответствии с этим можно выделить три рецептора-мишени в лептиновом пути антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений – LEP, K_{ATP} , GABA_A. Кроме того, воздействуя на адренорецепторы, АПС могут изменять концентрацию лептина, оказывая влияние на жировую ткань. β_2 -адренорецепторы в активном состоянии связываются с G-белками, после чего альфа-субъединица активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует триглицеридлипазу. Триглицеридлипаза гидролизует эфирные связи, что приводит к выделению свободных жирных кислот.

Ввиду того что изменение липидного спектра не может быть корректно зафиксировано в течение периода исследования, авторы не отображают полученные результаты в статье. Нами не были выявлены ассоциации с увеличением длины окружности талии и носительством ОНВ гена *LEP* (rs3828942).

Как показали результаты исследования, различные генотипы ОНВ гена *LEP* (rs3828942) по-разному ассоциированы с развитием нарушений углеводного обмена. Носительство аллели А ОНВ гена *LEP* (rs3828942) положительно ассоциировано с развитием нарушений углеводного обмена. И, в отличие от таких значимых факторов, как питание, двигательная активность, принимаемая терапия, генетический фактор на настоящий момент не поддается коррекции.

Выраженность этих нарушений во многом зависит от генетического профиля пациентов, который на настоящий момент не поддается коррекции, в отличие от других факторов. Знание механизмов на всех уровнях: фармакокинетики и фармакодинамики АПС, генетических факторов основных метаболических

нарушений, внутриклеточных и внеклеточных биохимических маркеров, предпочтения в еде и стили жизни пациента, является необходимым для подбора безопасной и эффективной терапии в области лечения психических расстройств.

Полученный результат дает предпосылку для дальнейшего изучения ассоциации данного ОНВ в контексте антипсихотик-индуцированных нарушений углеводного обмена. Увеличение объема выборки, изучение распространенности данного ОНВ в различных регионах Российской Федерации и на различных популяциях, позволит получить валид-

ные результаты. Однако уже накопленные данные позволяют рассматривать данный ОНВ как кандидат в фармакогенетическую панель оценки риска развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений. Разработка данной диагностической панели является важнейшим шагом при переходе к персонализированному подходу к терапии АПС, а следовательно, она приведет к повышению эффективности и безопасности терапии, позволяя сократить время пребывания пациента в стационаре, назначить оптимальную дозу препарата, улучшить его прогноз и приверженность к терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Phan S.V., Kreys T.-J.M. Adjunct Mirtazapine for negative symptoms of schizophrenia // *Pharmacotherapy* [Internet]. – Wiley. – 2011, Oct. – Vol. 31 (10). P. 1017–1030. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.10.1017>
- Leucht S., Corves C., Arnter D., Engel R.R., Li C., Davis J.M. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *The Lancet* [Internet]. – Elsevier BV. – 2009, Jan. – Vol. 373 (9657). – P. 31–41. – Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-x](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-x)
- Meltzer H.Y. The Role of serotonin in antipsychotic drug action // *Neuropsychopharmacology* [Internet]. – Springer Nature. – 1999, Aug. – Vol. 21. – S. 106–115. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1395370>
- Foussias G., Remington G. Antipsychotics and schizophrenia: From efficacy and effectiveness to clinical decision-making // *The Canadian Journal of Psychiatry* [Internet]. – SAGE Publications. – 2010, Mar. – Vol. 55 (3). – P. 117–125. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/070674371005500302>
- Malhotra A.K., Zhang J.-P., Lencz T. Pharmacogenetics in psychiatry: translating research into clinical practice // *Molecular Psychiatry* [Internet]. – Springer Nature. – 2011, Nov. 15. – Vol. 17 (8). – P. 760–769. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.146>
- Müller D. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced weight gain // *Pharmacological Research* [Internet]. – Elsevier BV. – 2004, Apr. – Vol. 49 (4). – P. 309–329. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2003.05.001>
- Kyrou I., Randeve H.S., Tsigos C., Katsas G., Weickert M.O. Clinical problems caused by obesity [Internet]. – Last Update: January 11, 2018. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>
- Meyer J.M. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia // *Journal of Clinical Psychopharmacology* [Internet]. – Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2001, Aug. – Vol. 21 (4). – P. 369–374. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00004714-200108000-00003>
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // *Obesity and metabolism* [Internet]. – Endocrinology Research Centre. – 2005, Sep. – Vol. 15 (3). – P. 47. – Available from: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-4854>
- Allison D.B., Mentore J.L., Heo M. et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *Am. J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156 (11). – P. 1686–1696.
- Gregoor J.G., van der Weide J., Looovers H.M., van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEP and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting // *Pharmacogenomics* [Internet]. – Future Medicine Ltd. – 2011, Jun. – Vol. 12 (6). – P. 919–923. – Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs.11.40>
- Ruafó G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al. Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients // *Molecular Psychiatry* [Internet]. – Springer Nature. – 2007, Jan 2. – Vol. 12 (5). P. 474–482. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001944>
- Ringin P.A., Engh J.A., Birkenaes A.B., Dieset I., Andreassen O.A. Increased mortality in schizophrenia due to cardiovascular disease: A non-systematic review of epidemiology, possible causes, and interventions // *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. – Frontiers Media SA. – 2014, Sep. – Vol. 26. – P. 5. – Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2014.00137>
- Minet-Ringuet J., Even P.C., Valet P., Carpené C., Visentin V., Prévot D. et al. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment // *Molecular Psychiatry* [Internet]. – Springer Nature. – 2007, Jan. 9. – Vol. 12 (6). – P. 562–571. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001948>
- Varela L., Horvath T.L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis // *EMBO reports* [Internet]. – Wiley. – 2012, Nov. 13. – Vol. 13 (12). – P. 1079–1086. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2012.174>
- Vaisse C., Halaas J.L., Horvath C.M., Darnell J.E., Stoffel M., Friedman J.M. Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice // *Nature Genetics* [Internet]. – Springer Nature. – 1996, Sep. – Vol. 14 (1). – P. 95–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng0996-95>
- Mesáros A., Koralov S.B., Rother E., Wunderlich F.T., Ernst M.B., Barsh G.S. et al. Activation of Stat3 signaling in AgRP neurons promotes locomotor activity // *Cell Metabolism* [Internet]. – Elsevier BV. – 2008, Mar. – Vol. 7 (3). – P. 236–248. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2008.01.007>
- Van den Top M., Lee K., Whyment A.D., Blanks A.M., Spanswick D. Orexin-sensitive NPY/AgRP pacemaker neurons in the hypothalamic arcuate nucleus // *Nature Neuroscience* [Internet]. – Springer Nature. – 2004, Apr. 18. – Vol. 7 (5). – P. 493–494. – Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nn1226>

Influence of Single Nucleotide Variant of Gene *LEP* (rs3828942) on Antipsychotic-Induced Abnormal Glucose Metabolism in Patients with Schizophrenia

V.S. Dobrodeeva¹, M.Y. Tolmachev¹, N.A. Shnayder¹, R.F. Nasyrova^{1, 2, 3}

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

² P.P. Kashchenko Psychiatric Hospital No 1, St. Petersburg, Russia

³ Kazan Federal University, Republica Tatarstan, Kazan, Russia

SUMMARY:

Purpose: To study the influence of the polymorphic variant of the *LEP* gene Lys656Asn (rs3828942) on antipsychotic-induced changes in glucose concentration in patients residing in the European part of Russian Federation.

Materials and methods: A prospective study included 117 adult patients based on the presence of F2 disorders according to ICD-10 and the absence of serious somatic disorders residing in the European part of Russian Federation. Patients took antipsychotics in monotherapy.

Results: A allele of Lys656Asn polymorphism (rs3828942) of the *LEP* gene is associated with glucose concentration more than 6.1 mmol/L during antipsychotic therapy

Conclusions: Genetic polymorphisms of the leptin system (*LEP* Lys656Asn) could be a predictor of pre-diabetic state development during antipsychotic therapy.

KEY WORDS: *LEP* Lys656Asn, antipsychotic monotherapy, glucose molecular genetics

CONTACT: nreginaf77@gmail.com

CITATION: V.S. Dobrodeeva, M.Y. Tolmachev, N.A. Shnayder, R.F. Nasyrova. Influence of single nucleotide variant of gene *LEP* (rs3828942) on antipsychotic-induced abnormal glucose metabolism in patients with schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* – 2020. – Vol. 1. – P. 16–20. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.37.30.002