

Фармакогенетические маркеры антипсихотик- индуцированного набора веса: система лептина и нейропептида Y

Добродеева В.С.¹, Шнайдер Н.А.¹, Миронов К.О.⁴, Насырова Р.Ф.^{1,2,3}

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

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

³ ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия,

⁴ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

Резюме. Антипсихотики являются препаратами выбора для терапии расстройств шизофренического спектра. Длительный прием антипсихотических препаратов сопряжен с риском развития нежелательных реакций. Атипичные антипсихотики значительно чаще, чем типичные, вызывают набор веса, дислипидемию и нарушение метаболизма глюкозы. Увеличение веса при приеме антипсихотиков может быть сопряжено с другими сопутствующими патологиями, такими как сахарный диабет 2 типа, гипертония, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания, что связано с большей заболеваемостью, смертностью и снижением продолжительности жизни. Кроме того, вызванное антипсихотиками увеличение веса влияет на психологическое благополучие, что ведет к снижению качества жизни. Часто пациенты отмечают значительное изменение массы тела и прекращают прием лекарственной терапии. Степень выраженности нежелательных реакций при приеме антипсихотиков у разных пациентов варьирует, что, как полагают, сопряжено с генетическими факторами. На сегодняшний день перспективным представляется изучение полиморфных вариантов генов системы лептина (*LEP*, *LEPR*) и нейропептида Y (*NPY*).

В обзоре приведены данные зарубежных исследований, рассматривающих полиморфизм генов системы лептина и нейропептида Y в качестве предиктора развития антипсихотик-индуцированного изменения массы тела. Анализ генов не таргетных для антипсихотика рецепторов является важным дополнением к изучению классических фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов, позволяя дать наиболее точный прогноз эффективности и безопасности фармакотерапии. Изучение механизмов развития антипсихотик-индуцированного набора веса позволит перейти к персонализированному подходу, что поможет лечащему врачу в подборе антипсихотической терапии. Это будет способствовать повышению безопасности и эффективности терапии, улучшению качества жизни и приверженности к терапии пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: лептин, нейропептид Y, фармакогенетика, антипсихотик-индуцированный набор веса.

Информация об авторах

Добродеева В.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1367-1669>; dobro.vera@gmail.com

Шнайдер Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; naschnaider@yandex.ru

Миронов К.О. — <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>; mironov@pcr.ru

Насырова Р.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; nreginaf77@gmail.com

Как цитировать: Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: система лептина и нейропептида Y. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2021;1:3-10. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-3-10>

Pharmacogenetic markers of antipsychotic-induced weight gain: leptin and neuropeptide Y

Dobrodeeva VS¹, Shnayder NA¹, Mironov KO⁴, Nasyrova RF^{1, 2, 3}

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

²P.P. Kashchenko Psychiatric Hospital No1, St. Petersburg, Russia

³Kazan Federal University, Kazan, Russia

⁴Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Summary. Antipsychotic drugs are a critical modality in managing of schizophrenia. Although medications can be highly effective, response varies and some patients derive considerably less benefit than others. Long-term use of antipsychotic drugs is associated with the development of adverse reactions. The safety advantages of the atypical drugs have been questioned because of their propensity to induce weight gain and alter glucose and lipid metabolism. Antipsychotic-induced weight gain is a common cause of self-discontinuation of treatment and a significant deterioration in the quality of life in patients with schizophrenia. The severity of adverse reactions when taking antipsychotics in different patients varies, which be associated with genetic factors. Antipsychotic induced weight gain is a major health concern and unfortunately, there is no predictive tool to identify who are high risk individuals. The *LEP*, *LEPR* and *NPY* genes represents a compelling candidates for genetic studies of antipsychotic-induced weight gain. Candidate gene selection should rely on current knowledge on the molecular pathways to weight gain, antipsychotic pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as possible disease-related genetic links to the side effects under study. Pharmacogenetics will provide rational treatment based on matching antipsychotics to a patient's DNA profile, thus, potentially providing effective treatment with minimal side effects to outliers and mean responders to a given antipsychotic medication.

Key words: leptin, neuropeptide Y, pharmacogenetics, antipsychotic-induced weight gain

Information about the authors

Dobrodeeva V.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1367-1669>; dobro.vera@gmail.com

Shnayder N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; naschnaider@yandex.ru

Mironov K.O. — <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>; mironov@pcr.ru

Nasyrova R.F. — <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; nreginaf77@gmail.com

To cite this article: Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Mironov KO, Nasyrova RF. Pharmacogenetic markers of antipsychotic-induced weight gain: leptin and neuropeptide Y. *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behtereva*. 2021;1:3-10. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-3-10>

Для терапии расстройств шизофренического спектра препаратами выбора являются антипсихотики (АПС). АПС первого поколения (типичные) являются высокоаффинными антагонистами D2-рецепторов дофамина, тогда как АПС второго поколения (атипичные) отличаются более низкой аффинностью к рецепторам дофамина и большей аффинностью к рецепторам серотонина (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1C}), гистамина (H₁) и адренорецепторам (α_1 , α_2). Терапия психических расстройств требует длительного применения лекарственных препаратов, что обуславливает необходимость персонализированной оценки риска развития нежелательных реакций (НР) [31]. Вследствие различного механизма действия АПС первого и второго поколения спектр НР у данных групп препаратов значительно различается. При приеме АПС первого поколения наиболее часто возникают неврологические НР, такие как экстрапирамидные расстройства и поздняя дискинезия. Для АПС второго поколения наиболее характерно развитие метаболических нарушений, включая набор веса, изменение метаболизма глюкозы и липидов [29, 39].

Увеличение веса имеет серьезные последствия для общего состояния здоровья пациентов из-за повышенного риска развития сердечно-

сосудистых заболеваний [9], что связано с большей заболеваемостью, смертностью и снижением продолжительности жизни [7]. Кроме того, вызванное антипсихотиками увеличение веса влияет на психологическое благополучие [11], что ведет к снижению качества жизни [7]. Часто, пациенты отмечают значительное изменение массы тела и прекращают прием лекарственной терапии. Тем не менее, некоторые пациенты, принимавшие атипичные АПС, не набирают вес, и считается, что это различие обусловлено генетическими факторами [43]. Понимание механизмов набора веса при приеме АПС позволит предотвратить развитие НР и повысить приверженность пациента терапии.

Антипсихотик-индуцированный набор веса

Увеличение веса при приеме АПС является важным фактором развития ожирения у пациентов с шизофренией. Установлено, что пациенты, страдающие психическими расстройствами, почти в два раза чаще страдают от ожирения, чем другие представители общей популяции [10], что может быть обусловлено приемом АПС, а также высоким распространением зависимости от никотина среди данной группы пациентов, малопод-

вижным образом жизни и несбалансированным питанием [53].

Ожирение является фактором риска для развития множества сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ожирение характеризуется чрезмерным накоплением жировой ткани в организме и оценивается по такому показателю, как индекс массы тела (ИМТ). ИМТ определяется как вес человека в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Для взрослых ВОЗ определяет вес человека как избыточный при ИМТ больше или равному 25, и как ожирение при значении ИМТ больше или равному 30 [52].

Следует отметить, что изменение массы тела при приеме различных АПС значительно варьируется. Исследования показывают, что прием оланзапина связан с наибольшим увеличением веса за первый год терапии. Так, прибавка в весе при приеме оланзапина в стандартной рекомендуемой дозе 15 мг/сутки может превышать 10 кг в течение первого года лечения [38]. Прием рисперидона и кветиапина в терапевтических дозах может вызвать меньшую прибавку в весе, чем прием оланзапина в течение года (2-3 кг) [26], в то время как прием арипипразола и zipразидона связан с относительно низким риском увеличения массы тела [24]. Клинически значимое увеличение массы тела также наблюдалось при приеме хлорпромазина у 18% пациентов [41]. Как было показано во многих исследованиях, максимальная прибавка в весе наблюдается в первые 12-16 недель после введения антипсихотической терапии, однако, даже после 6 месяцев от начала лечения может отмечаться некоторое увеличение веса [5, 28, 31]. Также было показано, что после выписки из стационара значительная часть пациентов начинает терять вес, что может быть связано с повышением физической активности или с тенденцией пациентов с психическими расстройствами к самостоятельной корректировке или отмене психофармакотерапии [19]. В общей популяции ожирение более распространено у женщин, чем у мужчин [23], что характерно и для пациентов с психическими расстройствами. В исследовании, проведенном на 194 пациентах с психическими расстройствами, было показано, что 15% мужчин и 38% женщин имели увеличение веса на 20% выше верхнего допустимого предела [18].

Данные по дозозависимому набору веса при приеме АПС достаточно противоречивы, что может быть связано с нозологической принадлежностью и течением психического расстройства, которое, как предполагают некоторые авторы, само по себе может влиять на изменение ИМТ [6, 46]. Было показано, что снижение аппетита и потеря в весе более характерны для депрессивных состояний, тогда как повышение аппетита и, как следствие, набор веса характерен для маниакальных состояний [46]. Исследование, проведенное в 2010 году на двух группах пациентов с шизофренией, получавших терапию АПС и никогда не принимавших лекарственную терапию, показывает, что

в группе пациентов, которые никогда не принимали АПС распространенность ожирения и метаболических нарушений была ниже, чем в группе, регулярно принимающей лечение [40]. Результаты многоцентрового исследования, проведенного на 1796 пациентах, принимающих оланзапин, показали наличие связи между дозой препарата и степенью увеличения веса — большие дозы оланзапина провоцировали больший набор массы тела [13].

Патогенез антипсихотик-индуцированного набора веса

Ожирение является многофакторным заболеванием, механизмы развития которого до конца непонятны. Накопление жира в подкожной и особенно абдоминальной области сопровождается изменением экспрессии ряда генов, кодирующих белки-регуляторы энергетического обмена [16]. Механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированного увеличения массы тела, остаются неизвестными, хотя имеются свидетельства того, что в патогенез ожирения вовлечены серотонинергические, гистаминергические и адренергические нейротрансмиттерные системы [37]. Как известно, АПС второго поколения вносят дисбаланс в центральные механизмы регуляции пищевого поведения за счет взаимодействия с 5-НТ₂С рецепторами серотонина и Н₁-рецепторами гистамина [45]. Имеются данные, свидетельствующие о взаимодействии между серотонинергической системой и лептином. Как было показано, у мышей, нокаутированных по гену 5-НТ₂С, обнаруживается гиперлептинемия и нечувствительность к лептину [54]. Антагонисты рецептора 5-НТ₂С замедляют наступление сытости, что опосредовано ингибированием нейронов РОМС (проопиомеланокортина), а также снижением активности нейропептида Y [54]. Было показано, что носители ОНВ -759Т гена *HTR2C* склонны к меньшему набору веса, чем носители аллели дикого типа -С [45]. Носительство аллели Т связано с более низкой экспрессией гена, что может влиять на уровень циркулирующего лептина [49].

Гистамин, вырабатываемый в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, действует на Н₁-гистаминовые рецепторы, подавляя чувство голода, что усиливает процесс липолиза. Гистамин и сигнальный путь, в который вовлечены Н₁-рецепторы по-видимому, необходимы для функционирования системы лептина, как видно из того факта, что эффекты лептина ослаблены у мышей, нокаутированных по рецептору Н₁ [35].

Предполагается, что генетические факторы также могут иметь важное значение в развитии антипсихотик-индуцированного набора веса [43]. Стимуляция аппетита и торможение насыщения могут провоцировать развитие дислипидемии и вызывать увеличение массы тела у пациентов, получающих атипичные АПС. Перспективными генами-кандидатами для изучения антипсихотик-индуцированного набора веса представляются

гены, кодирующие лептин (*LEP*), рецептор лептина (*LEPR*) и нейропептид Y (*NPY*). Перечисленные гены потенциально могут иметь отношение к антипсихотик-индуцированным нежелательным реакциям ввиду доказанного воздействия лептина [14], грелина [51] и адипонектина [36] регуляцию потребления пищи, массы тела и другие метаболические параметры.

С момента секвенирования гена *LEP* (*ob*) в 1994 году лептин привлек широкое внимание как метаболический регуляторный гормон [56]. Лептин секретируется главным образом адипоцитами белой жировой ткани, уменьшая потребление пищи и увеличивая расход энергии [48] посредством центрального контроля аппетита и периферической регуляции метаболической активности, и кодируется геном *LEP*. Лептин связывается с мембранным рецептором как в вентромедиальных (центральных) областях гипоталамуса, так и в периферических участках, включая печень, скелетную мускулатуру и β -клетки поджелудочной железы [15]. Стимуляция рецепторов лептина в ядрах гипоталамуса уменьшает действие гормонов, стимулирующих аппетит, таких как меланин-концентрирующий гормон (MCH) и нейропептид Y, при одновременном повышении активности гормонов, подавляющих аппетит, таких как α -меланоцит-стимулирующий гормон (α -MSH) и кортикотропин-релизинг-фактор [15]. Периферический агонизм лептина стимулирует метаболическую активность в скелетных мышцах за счет увеличения расходования жирных кислот и усиления воздействия инсулина. Доказательства метаболической активности лептина продемонстрированы у мышей, у которых генетическая неспособность продуцировать лептин фенотипически проявляется в виде переедания и, как результат, в ожирении. Введение рекомбинантного лептина этим мышам приводит к снижению аппетита и последующей потере веса [22]. Людей, являющиеся носителями мутаций в обеих копиях гена *LEP* страдают ожирением и реагируют на экзогенный лептин, тогда как у гетерозигот данный эффект менее выражен. У людей лептин преимущественно циркулирует в связанной форме с растворимым рецептором лептина (sOB-R). Уровни sOB-R увеличиваются в процессе потери веса, с сопутствующим снижением уровней лептина. Данные эффекты можно наблюдать даже во время 72-часового голодания [12]. Уровень лептина положительно коррелирует с количеством жировой ткани, но тот факт, что у людей с ожирением может наблюдаться хронически повышенный уровень лептина, свидетельствует о некотором уровне нечувствительности к лептину [15].

Уровень циркулирующего лептина, как было показано, положительно коррелирует с индексом массы тела. Например, у пациентов с нервной анорексией низкий уровень лептина увеличивается параллельно с увеличением веса во время лечения [25]. Лептин оказывает множественное влияние на энергетический гомеостаз посредством активации ключевых ядер гипоталамуса и пептидов-

регуляторов энергетического баланса, таких как нейропептид Y, проопиомеланокортин (POMC) и его продукт, α -меланоцит-стимулирующий гормон. Нейропептид Y представляет собой низкомолекулярный нейропептид, экспрессирующийся в кортикальной и гипоталамической областях головного мозга, который, в свою очередь, стимулирует увеличение потребления пищи, снижение расхода энергии и изменения периферической метаболической активности [34, 4]. Предполагается, что избыточная секреция нейропептида Y в аркуатном ядре гипоталамуса может являться одной и наиболее вероятной причин развития ожирения гипоталамического типа [17].

Фармакогенетические аспекты антипсихотик-индуцированного набора веса

Как было показано, прием клозапина и ряда других АПС повышает уровень лептина в сыворотке крови [30], что может служить причиной антипсихотик-индуцированного увеличения веса. Было установлено, что носительство однонуклеотидного варианта (ОНВ) rs7799039 (G2548A) в промоторной области гена *LEP* связано с общим фенотипом ожирения [33]. Носительство данного ОНВ влияет на экспрессию лептина, возможно, на уровне транскрипции, и повышает уровень секреции лептина адипоцитами жировой ткани. Zhang и соавт. (2003) сообщили, что носительство ОНВ (rs7799039, G2548A) в промоторной области гена лептина связано с антипсихотик-индуцированным набором веса после 10-недельного лечения rispериридомом или хлорпромазином у китайских пациентов с шизофренией [56]. Кроме того, носительство генотипа AA по данному ОНВ может быть генетическим фактором риска для развития увеличения веса при приеме антипсихотиков [55, 56]. Однако другое исследование показало, что хотя носительство ОНВ rs7799039 гена *LEP* не было связано с увеличением веса после кратковременного (6 недель) лечения rispериридомом, оланзапином, галоперидолом, кветиапином, zipразиридомом и амисульпридом, но было значимо ассоциировано с антипсихотик-индуцированным набором веса в долгосрочной перспективе (3 месяца). Кроме того, носительство аллели G, а не аллели A, было связано с набором веса в данной группе пациентов [49]. В исследовании 2012 года на 181 пациенте с шизофренией, принимающих АПС, была показана ассоциация носительства гаплотипа rs7799039G — rs10954173G — rs3828942G гена *LEP* с увеличением веса при приеме антипсихотиков ($p=0.035$) [8]. В недавнем исследовании была показана ассоциация носительства аллели A ОНВ rs3828942 гена *LEP* с развитием нарушений углеводного обмена (увеличением концентрации глюкозы в плазме крови натощак до значения выше 6,1 ммоль/л) у пациентов, принимающих АПС [1].

Puangpetch A. и соавт. (2019) исследовали взаимосвязь генетических вариантов генов, в частности ОНВ генов *LEP* (rs7799039) и *LEPR* (rs1137101) с развитием метаболических нарушений у паци-

ентов тайской популяции с шизофренией, получающих рисперидон или клозапин. Авторы обнаружили, что распространенность гипергликемии была выше у пациентов, получавших клозапин (64,0%), чем у пациентов, получавших рисперидон (30,8%). Носительство ОНВ гена *LEP* (rs7799039) продемонстрировало значимую связь с развитием гипергликемии ($\chi^2 = 9,879$, $p = 0,008$) у пациентов, получавших рисперидон; пациенты с генотипом AA имели наиболее высокий риск развития гипергликемии (41,1%), а генотипы AG и GG — 20,8% и 0% соответственно. Ни один из ОНВ исследуемых генов не был связан с риском развития гипергликемии у пациентов, принимающих клозапин [42].

Klemettilä J.P. и соавт. (2015) изучали роль уровней лептина, адипонектина, а также воспалительных цитокинов в сыворотке крови как возможных маркеров увеличения веса при приеме АПС. Кроме того, исследователи предполагали наличие взаимосвязи между ОНВ генов *LEP* rs7799039 (-2548 A / G), *ADIPOQ* rs1501299 и *HTR2C* rs1414334 и увеличением веса у 190 пациентов с шизофренией, получающих терапию клозапином. Авторами была обнаружена взаимосвязь между увеличением массы тела и уровнем следующих показателей: лептина, цитокинов, адипокина в сыворотке крови пациентов, имеющих метаболические нарушения. Однако результаты данного исследования не подтвердили значительного влияния ОНВ гена *LEP* rs7799039 на регуляцию увеличения массы у

пациентов с шизофренией при приеме АПС [27]. В другом исследовании была выявлена ассоциация носительства ОНВ rs1137101 гена *LEPR* с развитием метаболического синдрома. При обследовании пациентов с шизофренией, принимающих АПС, было установлено, что носительство аллели G является протективной в отношении развития метаболического синдрома [47]. Однако, это не согласуется с данными предыдущих исследований, в которых носительство аллели G ассоциировано с повышенным риском развития ожирения у женщин с шизофренией (n=200) [21], также с повышенным соотношением общего холестерина: ЛПВП, которое отражает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (n = 353) [20]. Оба исследования были проведены в Нидерландах на пациентах, которые получали атипичные АПС в течение по крайней мере 3 месяцев, большинство из которых принимало клозапин и оланзапин. Противоречивость данных, представленных в исследованиях, указывает на необходимость проведения дальнейших исследований генов системы лептина на больших выборках и со строгим дизайном.

Ассоциация ОНВ гена *NR1* с антипсихотик-индуцированным набором веса изучена недостаточно. В литературе представлены лишь единичные исследования. На выборке из 226 пациентов с шизофренией, принимающий клозапин и оланзапин в течении 14 недель была показана ассоциа-

Таблица. Фармакогенетические маркеры набора веса: система лептина и нейропептида Y
Table. Pharmacogenetic markers of weight gain: leptin and neuropeptide Y

Ген	ОНВ	Объем выборки	АПС	Результат	Ссылка
LEP	rs7799039 (G2548A)	423	-	Носительство ОНВ в промоторной области гена связано с общим фенотипом ожирения	33
		128	Хлорпромазин Рисперидон	Генотип A/A связан с увеличением ИМТ	56
		73	Рисперидон Оланзапин Галоперидол Кветиапин Зипразидон Амисульпирид	Носительство аллели G связано с большим набором веса при длительном при приеме	49
		202	Рисперидон	Генотип A/A ассоциирован с высоким риском развития гипергликемии	42
	rs7799039- rs10954173- rs3828942	181	Клозапин Оланзапин Рисперидон Галоперидол	Гаплотип rs7799039G — rs10954173G — rs3828942G ассоциирован с увеличением веса	8
LEPR	rs1137101	206	Оланзапин Рисперидон Палиперидон Арипипразол Кветиапин	Аллель G является протективной в отношении развития метаболического синдрома	47
		200	Клозапин Оланзапин Рисперидон	Носительство аллели G ассоциировано с повышенным риском развития ожирения	21
NR1	rs16147	226	Клозапин Оланзапин	Носительство аллели C ассоциировано со значительным увеличением веса	50

ция носительства аллели С ОНВ rs16147 гена *NR1* со значительным увеличением веса по сравнению с носительством генотипа ТТ. Также было показано, что носительство ОНВ rs5573 и rs5574 были в значительной степени связаны с изменением веса при приеме атипичных АПС [50].

Влияние носительства однонуклеотидных вариантов генов системы лептина и нейропептида-У на набор веса при приеме антипсихотической терапии представлены в таблице.

Заключение

Прием антипсихотических препаратов является длительным, часто пожизненным решением для пациентов с шизофренией. Длительный прием АПС сопряжен с развитием НР, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов. Развитие заболеваний, обусловленных ожирением, стигматизация и отсутствие приверженности терапии являются последствиями антипсихотик-индуцированного увеличения веса у пациентов с шизофренией. Степень выраженности антипсихотик-индуцированных НР, в частности, набора веса и метаболических нарушений, значительно варьирует у разных пациентов.

На сегодняшний день в клинической практике нет валидных предикторов, позволяющих персонализировано подходить к подбору терапии АПС [3]. В последние годы широко изучается генетический вклад в развитие антипсихотик-индуцированных побочных эффектов [2], в частности, набора веса. Особое внимание в зарубежных исследованиях уделяется генам системы лептина и нейропептида У. Однако практически отсутствуют отечественные исследования, рассматривающие систему лептина и нейропептида У в качестве генетических предикторов развития НР при приеме АПС. Фармакогенетические исследования, направленные на выявление ассоциации генетического фактора с риском развития НР, вызванных АПС помогут персонализировано подобрать оптимальные варианты психофармакотерапии для пациентов с шизофренией, минимизировать риск развития НР, повысить качество и продолжительность пациентов с психическими расстройствами, уменьшить экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература/References

1. 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; 1:16–20. Dobrodeeva VS, Tolmachev MY, Shnyder NA, Neznanov NG, Nasyrova RF. Influence of Single Nucleotide Variation of Gene *LEP* (rs3828942) on Antipsychotic-Induced Abnormal Glucose Metabolism in Patients with Schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2020; 1:16-20. (In Russ.). doi:10.21265/PSYPH.2020.37.30.002
2. Клиническая психофармакогенетика под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. — СПб: Издательство ДЕАН. 2019:405. *Klinicheskaya psihofarmakogenetika pod red. R.F. Nasyrovoj, N.G. Neznanova*. — SPb: Izdatel'stvo DEAN. 2019:405. (In Russ.).
3. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Сосина К.А., Ахметова Л.Ш., Воликова О.В., Бейбалаева Т.З., Незнанов Н.Г. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016; 3:67–80. Nasyrova RF, Sivakova NA, Ivashchenko DV, Sosin DN, Ershov EE, Sosina KA, Akhmetova LSh, Volikova OV, Bejbalaeva TZ, Neznanov NG. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art. *Obzrenie psikiatrii i mediczinskoj psikhologii imeni V.M.Bekhtereva*. 2016; 3:67-80. (In Russ.).
4. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity — A review. *Neuropeptides*. 2006; 40(6):375–401. doi:10.1016/j.npep.2006.07.001
5. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1999; 100(1):3–16. doi:10.1111/j.1600-0447.1999.tb10908.x
6. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, Burguera, et al. Lithium and Body Weight Gain. *Pharmacopsychiatry*. 1995; 28(02):35–44. doi:10.1055/s-2007-979586
7. Blackburn GL. Blackburn Weight gain and antipsychotic medication. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2000; 61(8):36–41. PMID: 10811242.
8. Brandl EJ, Frydrychowicz C, Tiwari AK, Lett TAP, Kitzrow W, et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2012; 38(2):134–141. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.03.001
9. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(17):1625–1638. doi:10.1056/nejmoa021423
10. Dickerson FB, Brown CH, Kreyenbulh JA, Fang L, Goldberg RW, et al. Obesity among individuals with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113(4):306–313. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00637.x.

11. Dietz WH. Childhood Weight Affects Adult Morbidity and Mortality. *The Journal of Nutrition*. 1998; 128(2):411–414. doi:10.1093/jn/128.2.411s
12. Ebenbichler C, Laimer M, Kranebitter M, Lechleitner M, Patsch JR., et al. The soluble leptin receptor in olanzapine-induced weight gain: results from a prospective study. *Schizophrenia Research*. 2005; 75(1):143–146. doi:10.1016/j.schres.2004.10.012
13. Eli Lilly & Company. *Zyprexa (Olanzapine)*. Lilly Laboratory Monograph. Caracas, Venezuela: Eli Lilly & Company. 1996:71-72.
14. Friedman J, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395:763–770. <https://doi.org/10.1038/27376>
15. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutrition Reviews*. 2002; 60(10):1-14. doi:10.1301/002966402320634878
16. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, & Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2001; 280(6):827–847. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.6.e827
17. Gilpin NW. Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): Effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- & alcohol-related behaviors. *Alcohol*. 2012; 46(4):329–337. doi:10.1016/j.alcohol.2011.11.009
18. Gopaldaswamy AK., Morgan R. Too many chronic mentally disabled patients are too fat. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1985; 72(3):254–258. doi:10.1111/j.1600-0447.1985.tb02603.x
19. Gordon HL. Weight Change During and After Hospital Treatment. *Archives of General Psychiatry*. 1964; 10(2):187. doi:10.1001/archpsyc.1964.01720200083012
20. Gregoor JG, van der Weide J, Looovers HM, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER. Association between LEP and LEPR gene polymorphisms and dyslipidemia in patients using atypical antipsychotic medication. *Psychiatric Genetics*. 2010; 20(6):311–316. doi:10.1097/ypg.0b013e32833b6378
21. Gregoor JG, van der Weide J, Mulder H, Cohen D, van Megen HJGM, et al. Polymorphisms of the LEP- and LEPR Gene and Obesity in Patients Using Antipsychotic Medication. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009; 29(1):21–25. doi:10.1097/jcp.0b013e3281819359be
22. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen S, Chai B, et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995; 269(5223):543–546. doi:10.1126/science.7624777
23. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults : United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief*. 2020; 360:1-8. PMID: 32487284
24. Haupt DW. Differential metabolic effects of anti-psychotic treatments. *European Neuropsychopharmacology*. 2006; 16:149–155. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.06.003
25. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Molecular Psychiatry*. 1997; 2(4):330–334. doi:10.1038/sj.mp.4000282
26. Jalenques I, Tauveron I, Albuissou E, Audy V, Fleury-Duhamel N, Coudert A-J. Weight Gain as a Predictor of Long Term Clozapine Efficacy. *Clinical Drug Investigation*. 1996; 12(1):16–25. doi:10.2165/00044011-199612010-00003
27. Klemettilä JP, Kampman O, Seppälä N, Viikki M, Hämäläinen M., et al. Association study of the HTR2C, leptin and adiponectin genes and serum marker analyses in clozapine treated long-term patients with schizophrenia. *European Psychiatry*. 2015; 30(2):296-302. doi:10.1016/j.eurpsy.2014.08.006
28. Klett CJ, Caffey EM. Weight changes during treatment with phenothiazine derivatives. *Journal of Neuropsychiatry*. 1960; 2:102-108. PMID: 13756782.
29. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *The American Journal of Medicine*. 2001; 111(9):716–723. doi:10.1016/s0002-9343(01)01000-2
30. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinzw-Selch D, Kuhn M, et al. Body weight and leptinplasmalevels during treatment with antipsychotic drugs. *The American journal of psychiatry*. 1999; 156(2):312–314. doi:10.1176/ajp.156.2.312
31. Lamberti JS, Bellnier T, Schwarkopz SB. Weight gain among schizophrenic patients treated with clozapine. *American Journal of Psychiatry*. 1992; 149(5):689–690. doi:10.1176/ajp.149.5.689
32. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353(12):1209–1223. doi:10.1056/nejmoa051688
33. Mammes O, Betouille D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 50 region of the LEP gene with overweight. *Annals of Human Genetics*. 2000; 64(5):391–394. doi:10.1017/s0003480000008277
34. Mantzoros CS. The Role of Leptin in Human Obesity and Disease: A Review of Current Evidence. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 130(8):671. doi:10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00014S.
35. Masaki T, Yoshimatsu H, Chiba S, Watanabe T, Sakata T. Targeted Disruption of Histamine H1-

- Receptor Attenuates Regulatory Effects of Leptin on Feeding, Adiposity, and UCP Family in Mice. *Diabetes*. 2001; 50(2):385–391. doi:10.2337/diabetes.50.2.385
36. Matsuzawa Y. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004; 24(1):29–33. doi:10.1161/01.atv.0000099786.99623.ef
37. Möller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2005; 255(3):190–201. doi:10.1007/s00406-005-0587-5
38. Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *The Journal of clinical psychiatry*. 1997; 58(10):45–49. PMID: 9265916.
39. Newcomer JW. Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects. *CNS Drugs*. 2005; 19 (1):1–93. doi:10.2165/00023210-200519001-00001
40. Padmavati R, McCreddie RG, Tirupati S. Low prevalence of obesity and metabolic syndrome in never-treated chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010; 121(1-3):199–202. doi:10.1016/j.schres.2010.05.010
41. Peuskens J, Link CGG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997; 96(4):265–273. doi:10.1111/j.1600-0447.1997.tb10162.x
42. Puangpetch A, Srisawasdi P, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Vanavanan S, et al. Association between polymorphisms of LEP, LEPR, DRD2, HTR2A and HTR2C genes and risperidone or clozapine-induced hyperglycemia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019; 12:155–166. doi:10.2147/PGPM.S210770
43. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacology and Therapeutic*. 2010; 125(1):169–179. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.10.010
44. Reynolds GP, Yevtushenko OO, Gordon S, Arranz B, San L, Cooper SJ. The obesity risk gene FTO influences body mass in chronic schizophrenia but not initial antipsychotic drug-induced weight gain in first-episode patients. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012; 16(06):1421–1425. doi:10.1017/s1461145712001435
45. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the Promoter Region of the Serotonin 5-HT_{2C} Receptor Gene and Clozapine-Induced Weight Gain. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(4):677–679. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.677
46. Robinson RG, McHugh PR, Folstein MF. Measurement of appetite disturbances in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12(1):59–68. doi:10.1016/0022-3956(75)90021-7
47. Roffeei SN, Mohamed Z, Reynolds GP, Said MA, Hatim A, et al. Association of FTO, LEPR and MTHFR gene polymorphisms with metabolic syndrome in schizophrenia patients receiving antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(4):477–485. doi:10.2217/pgs.13.220
48. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. (1996). Obesity, Leptin, and the Brain. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334(5):324–325. doi:10.1056/nejm199602013340511
49. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2005; 15(4):195–200. doi:10.1097/01213011-200504000-00002
50. Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C, Likhodi O, Zai CC, et al. Association of a Functional Polymorphism in Neuropeptide Y With Antipsychotic-Induced Weight Gain in Schizophrenia Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013; 33(1):11–17. doi:10.1097/jcp.0b013e31827d145a
51. Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *Endocrine Reviews*. 2004; 25(3): 426–457. doi:10.1210/er.2002-0029
52. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 64(10): 1043–1051. doi:10.1038/ejcn.2010.114
53. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004; 65(18):13–26. PMID: 15600381.
54. Xu Y, Jones JE, Kohno D, Williams KW, Lee CE, et al. 5-HT_{2C}Rs Expressed by Pro-Opiomelanocortin Neurons Regulate Energy Homeostasis. *Neuron*. 2008; 60(4):582–589. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.033
55. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1995; 374(6521):425–432. doi:10.1038/372425a0
56. Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, Chen JF, Zhu RX, et al. Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 83(24):2119–2123. PMID: 14720418

Поступила 15.04.2020

Received 15.04.2020

Принята в печать 22.03.2021

Accepted 22.03.2021