

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-07>

## Безопасность терапии антипсихотиками: ген серотонинового рецептора *HTR2A* и метаболические нарушения

Л. Ахметова<sup>1, 2</sup>,  
М. Толмачев<sup>1</sup>,  
Н. Шнайдер<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Т. Потупчик<sup>6</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е. Ершов<sup>1, 3</sup>,  
А. Бугорский<sup>3</sup>,  
В. Кравцов<sup>4</sup>,  
А. Тараскина<sup>1</sup>, кандидат биологических наук,  
Б. Андреев<sup>4</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
К. Яхин<sup>5</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Н. Незнанов<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
Р. Насырова<sup>1, 3</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева, Казань

<sup>3</sup>Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

<sup>5</sup>Казанский государственный медицинский университет

<sup>6</sup>Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

**E-mail:** [reginaf@bekhterev.ru](mailto:reginaf@bekhterev.ru)

*Изучена ассоциация полиморфизма T102C (rs6313) гена HTR2A с антропометрическими и биохимическими маркерами у пациентов, получавших типичные и атипичные антипсихотики в режиме монотерапии.*

**Ключевые слова:** терапия, психиатрия, антипсихотики, ген серотонинового рецептора *HTR2A*, метаболические нарушения.

**Для цитирования:** Ахметова Л., Толмачев М., Шнайдер Н. и др. Безопасность терапии антипсихотиками: ген серотонинового рецептора *HTR2A* и метаболические нарушения // Врач. – 2019; 30 (1): 40–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-07>

С 1960 г. известно, что дисфункция нейромедиаторной системы дофамина лежит в основе патогенеза шизофрении. Антипсихотики I поколения (типичные), особенно такие высокоэффективные препараты, как галоперидол, в основном связываются с D<sub>2</sub>-рецепторами [1–3]. Все антипсихотики II поколения (атипичные) обладают большей аффинностью к рецептору серотонина (5-гидрокситриптамин – 5-HT) типа 2A, нежели к дофаминовому D<sub>2</sub>-рецептору, что некогда считалось одной из определяющих характеристик атипичности антипсихотиков [1]. Атипичные

препараты отличаются бóльшим сродством к 5-НТ2А/ $D_2$ -рецепторам, что объясняет различие клинического эффекта типичных и атипичных антипсихотиков [4]. Атипичные антипсихотики имеют также аффинитет к разным подтипам рецепторов таких нейромедиаторных систем, как серотонинергическая, дофаминергическая, гистаминергическая, адренергическая, а также к мускариновым рецепторам ацетилхолина [5].

Прием типичных антипсихотиков сопряжен с экстрапирамидными расстройствами, гиперпролактинемией и в меньшей степени – с метаболическими нарушениями; атипичные антипсихотики ассоциированы с увеличением массы тела, риском развития диабета типа 2, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [6, 7]. Согласно результатам многочисленных исследований, антипсихотик-индуцированное увеличение массы тела может возникнуть спустя 12–16 нед от начала приема препарата [8]. Установлено, что пациенты с психотическими расстройствами чаще страдают от ожирения, чем лица референсной популяции [9]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, пациенты с шизофренией имеют в 2,5 раза бóльшую вероятность смерти от сердечно-сосудистых осложнений; продолжительность их жизни меньше на 20%, чем у населения в целом [10].

Современная персонализированная медицина предусматривает индивидуальный подбор терапии пациентам с учетом оценки рисков, в том числе – генетических факторов риска развития метаболических нарушений [11]. 5-НТ2А является одним из наиболее распространенных подтипов серотониновых рецепторов в головном мозге; плотность этого рецептора наиболее велика в коре больших полушарий, гиппокампе, прилежащем и хвостатом ядрах [12]. 5-НТ2А-рецептор кодируется геном *HTR2A*, расположенном на хромосоме 13 (13q14.2). На экспрессию гена *HTR2A* способны влиять несколько функциональных полиморфизмов [13, 14], из которых наиболее изучен T102C (rs6313). Показано, что аллель С ассоциирован с пониженной экспрессией гена [13], меньшим аффинитетом рецептора [15] и как следствие – с последующим уменьшением возбуждающего действия на постсинаптический нейрон [16].

Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма T102C (rs6313) гена *HTR2A* с антропометрическими и биохимическими маркерами у пациентов, получавших типичные и атипичные антипсихотики в режиме монотерапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 117 человек – 95 мужчин и 22 женщины европеоидной расы, постоянно проживающие на территории Северо-Западного региона Российской Федерации и в Республике Татарстан. Все пациенты имели психические расстройства категории F20 по Международной классификации болезней

10-го пересмотра (МКБ-10, 1995): F20 – у 93 человек; F20.2 – у 1; F20.6 – у 3; F20 + F10.2 – у 2; F21.8 – у 2; F22.8 – у 3; F23 – у 4; F23.1 – у 3; F25.1 – у 4; F31 – у 2. Средний возраст начала психического расстройства в выборке составил  $24,56 \pm 1,95$  года; обращения за медицинской помощью –  $26,5 \pm 1,65$  года; начала антипсихотической терапии –  $25,7 \pm 1,7$  года. Период наблюдения пациентов в среднем составил  $8,36 \pm 1,13$  нед.

В ходе исследования 40 и 77 человек принимали в режиме монотерапии антипсихотики соответственно I и II генераций (табл. 1).

Из выборки были выделены 2 группы, исходя из получаемой терапии: 1-я группа – больные, принимающие типичные антипсихотики, 2-я группа – атипичные. Кроме того, в группах наблюдения выделили 2 подгруппы по критерию изменения массы тела на фоне приема антипсихотиков: 1-я подгруппа – изменение массы тела  $>6\%$  от исходной; 2-я подгруппа –  $<6\%$  от исходной (табл. 2).

Проведено проспективное исследование, включающее в себя 1-й визит – на момент рандомизации и включения пациента в исследование; 2-й визит – на момент завершения периода наблюдения. Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное согласие; возраст от 18 до 55 лет; установленный диагноз категории F20 согласно МКБ-10; принадлежность к европеоидной расе и постоянное проживание на территории Северо-Западного региона РФ и Республики Татарстан. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; наличие выраженных соматических заболеваний; беременность; наличие предшествующей исследованию терапии антипсихотиками; несоблюдение режима монотерапии.

Таблица 1  
Лекарственные препараты, принимаемые наблюдаемыми пациентами в период проведения исследования

Типичные антипсихотики		Атипичные антипсихотики	
лекарственный препарат	число больных	лекарственный препарат	число больных
Галоперидол	28	Оланзапин	15
Зуклопентиксол	6	Рисперидон	16
Трифтазин	6	Кветиапин	12
Аминазин	1	Азенапин	5
		Клозапин	11
		Рисполепт Конста	1
		Палиперидон	4
		Арипипразол	3
		Сертиндол	5
		Ксеплион	2
		Сультрипид	1
		Амисультипид	1

Пациенты находились на стационарном лечении в отделении 1-го психотического эпизода Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кашенко (главный врач – д.м.н. О.В. Лиманкин), Республиканской клинической психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева Минздрава Республики Татарстан (главный врач – Ф.Г. Зиганшин). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. и одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург, протокол от 18.12.14 №15).

При каждом визите проводили антропометрическое исследование (масса тела, рост, окружность талии, окружности бедер), клинический и биохимический анализы крови. Биологический материал на исследование брали утром натощак. Исследовали следующие биохимические показатели крови: уровни глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбуминов. При 2-м визите осуществлялось молекулярно-генетическое тестирование. Образцы для генетического анализа хранились при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ . Перед выделением ДНК из лейкоцитов цельную кровь обрабатывали реагентом для предобработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Выделение ДНК осуществляли комплектом реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), гени-

пирование – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании RotorGene 6000 (Qiagen, Австралия); использовали набор реагентов для определения полиморфизма *T102C* (rs6313) гена *HTR2A* («Синтол», Россия).

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R и пакетов библиотеки к нему (dplyr, ggplot2, psych, ROCR), программ для статистического анализа LePac, Arlequin 3.5, Genepop. Для проверки гипотезы о нормальности распределения количественных признаков использовали тест Шапиро–Уилка, для сравнения количественных признаков в 2 группах – парный t-тест при условии нормальности распределения признака в группах, при нарушении условия нормальности – парный тест Уилкоксона. Различия качественных признаков устанавливали с помощью критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера, коэффициент корреляции – согласно критерию Спирмена. Различия между  $\geq 3$  группами определяли, применяя дисперсионный анализ при соответствии исследуемого признака нормальности распределения и гомогенности дисперсии; при нарушении соответствия использовали критерий Краскела–Уоллиса, апостериорный тест Дюнна с поправкой Бенферони. Для оценки силы воздействия носительства определенной аллели на изменение массы тела рассчитывали отношение шансов (ОШ), величину риска измеряли как отношение рисков (ОР). Для определения доверительного интервала (ДИ) применяли классический аппроксимационный подход и байесовский подход (заслуживающий доверия интервал – ЗДИ). За уровень статистической значимости во всех тестах принимали 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов по исследуемому полиморфизму *T102C* (rs6313) гена *HTR2A* в 1-й (типичные антипсихотики) и 2-й (атипичные антипсихотики) группах не имело статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ; табл. 3).

С целью исследования распространенности различных генотипов и их согласованности с законом Харди–Вайнберга была набрана популяционная группа пациентов с идентичными критериями включения, но не принимавших препараты группы антипсихотиков в режиме монотерапии (табл. 4).

Таблица 2

Характеристика	Характеристика групп наблюдения			
	1-я группа (типичные антипсихотики)		2-я группа (атипичные антипсихотики)	
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	1-я подгруппа	2-я подгруппа
Средний возраст, годы	33,37±8,48	34,14±4,22	29,00±4,08	35,06±3,02
Пол (м/ж)	5/3	20/8	16/1	39/7
Длительность наблюдения, годы	5,68±1,57	7,28±1,3	8,41±2,06	9,25±2,40
Прием бензодиазепинов (нет/да)	3/3	9/13	7/7	20/9
Курение (не курит/курит)	5/3	16/7	8/8	20/18

Таблица 3

Группа	Генотипы			Аллель Т	Аллель С
	СС	СТ	ТТ		
Типичные антипсихотики	6	28	6	40	40
Атипичные антипсихотики	11	49	17	83	71
$\chi^2$	$\chi^2=0,84$ ; df=2; p=0,65				

За время исследования часть пациентов преодолели 6% порог изменения массы тела от первоначальных значений (табл. 5, 6).

Дисперсионный анализ данных табл. 5 и 6 показал статистически значимые различия концентрации мочевины во время 2-го визита при разных генотипах по исследованному полиморфизму rs6313 гена *HTR2A* во 2-й группе (у пациентов, принимавших атипичные антипсихотики) за счет повышения уровня мочевины. Статистически значимо различались носители генотипа ТТ и СТ ( $p$ . value=0,02). При этом статистически значимые межгрупповые различия при 1-м визите у пациентов, принимавших типичные и атипичные антипсихотики, не обнаружены. Из биохимических показателей коррелировали друг с другом концентрация холестерина и ЛПНП ( $r=0,9$ ), концентрации триглицеридов при 2-м визите и концентрация ЛПВП при 1-м визите ( $r=0,8$ ), концентрация триглицеридов при 2-м визите и концентрация холестерина при 1-м визите ( $r=0,9$ ), концентрация триглицеридов при 2-м визите и концентрация глюкозы при 2-м визите ( $r=0,84$ ), концентрация триглицеридов при 2-м визите и концентрация холестерина при 2-м визите ( $r=0,9$ ), концентрация холестерина при 2-м визите и концентрация ЛПНП при 2-м визите ( $r=0,91$ ).

Анализ силы воздействия носительства определенных аллелей на изменение массы тела производился путем вычисления ОШ и ОР. Для аллеля С полиморфизма rs6313 гена *HTR2A* получены следующие значения: ОШ – 0,49; ДИ [0,25; 0,95]; ОР – 0,58; ДИ [0,35;

0,97]. Для аллеля Т полиморфизма rs6313 гена *HTR2A* установлены значения ОШ – 2,03; ДИ [1,05; 3,94]; ОР – 1,7 ДИ [1,02; 2,81]. Применение бейзовского подхо-

Таблица 4

## Исследование распространенности генотипов

Группа	Генотипы			Аллель Т	Аллель С
	СС	СТ	ТТ		
	68	116	37	252	190
<i>Измерение точного p. value соответствия закону Харди–Вайнберга методом марковских цепей</i>					
Параметр	p. value	S.E	W&C	W&H	Шаги
Общее соответствие	0,34	0,007	-0,07	-0,07	89140
Дефицит гетерозигот	0,87	0,005	-0,07	-0,07	89130
Избыток гетерозигот	0,18	0,008	-0,07	-0,07	88905

Таблица 5

Описательная статистика биохимических показателей и массы тела в 1-й группе наблюдения (типичные антипсихотики); Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Показатель		Генотип			p. value
		СС	СТ	ТТ	
Масса тела, кг	1-й визит	60,8 (59,2; 79,9)	68,5 (62,2; 81,8)	79 (66,2; 86,6)	0,7
	2-й визит	60,0 (56; 83)	71 (61; 80)	77,4 (70,7; 86,6)	
Глюкоза, ммоль/л	1-й визит	5,17 (5,11; 5,24)	4,96 (4,66; 5,48)	5,61 (5,12; 6,1)	0,5
	2-й визит	5,61 (4,87; 5,89)	4,84 (4,57; 5,19)	4,89 (4,68; 5,31)	
Холестерол, ммоль/л	1-й визит	3,98 (3,69; 4,18)	4,84 (4,37; 5,26)	4,42 (4,06; 4,60)	0,6
	2-й визит	3,18 (3,06; 4,28)	4,51 (4,24; 5,20)	4,47 (3,75; 4,57)	
Триглицериды, ммоль/л	1-й визит	0,68 (0,63; 1,06)	1,47 (1,02; 1,90)	1,59 (1,19; 1,74)	0,1
	2-й визит	0,73 (0,69; 1,00)	1,23 (0,95; 1,55)	1,52 (1,49; 1,58)	
ЛПОНП, ммоль/л	1-й визит	0,31 (0,28; 0,48)	0,53 (0,45; 0,71)	0,62 (0,55; 0,68)	0,2
	2-й визит	0,33 (0,31; 0,45)	0,54 (0,35; 0,58)	0,46 (0,54; 0,62)	
ЛПНП, ммоль/л	1-й визит	2,30 (2,22; 3,10)	2,90 (2,55; 3,57)	2,66 (2,43; 3,20)	0,1
	2-й визит	1,65 (1,59; 2,63)	2,74 (2,48; 3,62)	2,85 (1,92; 3,12)	
ЛПВП, ммоль/л	1-й визит	1,20 (0,95; 1,46)	1,14 (0,9; 1,24)	0,77 (1,01; 1,16)	0,6
	2-й визит	1,20 (1,07; 1,20)	1,10 (0,94; 1,22)	0,98 (0,75; 1,06)	
АЛТ, ед/л	1-й визит	16 (14; 20)	24,0 (18,4; 40,6)	17,5 (13; 30,17)	0,03
	2-й визит	14 (9; 18)	25,0 (18,3; 28,6)	15,85 (12,75; 28,1)	
АСТ, ед/л	1-й визит	26 (22; 29)	31,0 (22,7; 42,8)	20,95 (18,7; 44,1)	0,004
	2-й визит	17 (16; 19)	23,3 (18,7; 30,2)	20,80 (18,15; 23,07)	
Альбумины, г/л	1-й визит	51,0 (48,0; 51,1)	47,0 (44,9; 48,6)	48,8 (46,87; 50,5)	0,84
	2-й визит	48 (45,5; 53,5)	47,0 (44,5; 49,8)	51,0 (48,27; 52,75)	
Общий белок, г/л	1-й визит	77 (76; 82)	73,0 (69,75; 76,9)	73,8 (72,4; 75,57)	0,3
	2-й визит	73 (71; 75)	71,0 (68,7; 75,2)	74,55 (71,52; 75,07)	
Мочевина, ммоль/л	1-й визит	3,80 (2,80; 3,90)	3,45 (3,11; 3,91)	3,99 (3,38; 4,39)	0,4
	2-й визит	3,00 (2,60; 4,00)	3,74 (2,95; 4,23)	3,79 (3,45; 4,13)	

**Примечание.** Здесь и в табл. 6 p. value рассчитан для определения достоверности различий исследуемых показателей в 1-й и 2-й визит; ЛПОНП – липопропротеиды очень высокой плотности.

Таблица 6

Описательная статистика биохимических показателей и массы тела  
во 2-й группе (атипичные антипсихотики); Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатель		Генотип			p. value
		СС	СТ	ТТ	
Масса тела, кг	1-й визит	72,1 (69,4; 84)	69,3 (62,0; 81,1)	73 (62; 77)	0,004
	2-й визит	74,0 (71,2; 84,5)	72,5 (62,5; 82,0)	75,5 (67,3; 77,9)	
Глюкоза, ммоль/л	1-й визит	5,69 (5,48; 5,84)	5,30 (4,87; 5,68)	5,40 (5,05; 5,60)	0,01
	2-й визит	5,18 (4,85; 5,31)	5,14 (4,66; 5,5)	4,88 (4,47; 5,27)	
Холестерол, ммоль/л	1-й визит	4,33 (3,91; 5,93)	4,75 (4,04; 5,74)	4,44 (3,66; 6,19)	0,99
	2-й визит	4,50 (4,13; 5,18)	4,82 (4,20; 5,48)	4,86 (3,64; 5,42)	
Триглицериды, ммоль/л	1-й визит	1,39 (1,16; 1,54)	1,39 (1,07; 1,95)	1,36 (1,04; 2,14)	0,1
	2-й визит	1,82 (1,17; 2,02)	1,57 (0,96; 2,05)	1,5 (1,07; 2,52)	
ЛПОНП, ммоль/л	1-й визит	0,53 (0,45; 0,54)	0,5 (0,41; 0,61)	0,49 (0,34; 0,69)	0,1
	2-й визит	0,53 (0,40; 0,67)	0,52 (0,35; 0,73)	0,59 (0,43; 1,57)	
ЛПНП, ммоль/л	1-й визит	2,56 (2,10; 2,98)	2,95 (2,37; 3,58)	2,55 (2,01; 3,65)	0,8
	2-й визит	3,04 (2,46; 3,44)	2,93 (2,67; 3,60)	2,99 (2,50; 3,39)	
ЛПВП, ммоль/л	1-й визит	1,30 (1,00; 1,56)	1,19 (0,97; 1,33)	1,33 (1,24; 1,40)	0,5
	2-й визит	0,96 (0,91; 1,05)	1,15 (0,95; 1,32)	1,6 (1,07; 1,40)	
АЛТ, ед/л	1-й визит	32,45 (19,8; 53,07)	22,4 (16,0; 30,3)	25,2 (17,7; 31,0)	0,8
	2-й визит	31,20 (19,50; 37,55)	22,55 (14,47; 32,25)	23,0 (17,52; 30,25)	
АСТ, ед/л	1-й визит	38,00 (27,77; 45,05)	28,5 (21,0; 35,2)	27,0 (23,8; 31,0)	0,4
	2-й визит	26,00 (18,25; 33,5)	24,5 (21,75; 35,55)	21,0 (19,5; 30,65)	
Альбумины, г/л	1-й визит	50,2 (46,6; 50,9)	48,4 (46,0; 50,5)	47,0 (46,45; 49,40)	0,2
	2-й визит	47,1 (45,95; 48,1)	48,6 (45,4; 50,7)	50,1 (48,07; 50,5)	
Общий белок, г/л	1-й визит	75,6 (73,2; 76,07)	73,5 (70,0; 77,0)	72,55 (70,02; 79,00)	0,7
	2-й визит	77,0 (72,05; 77,50)	72,8 (69,37; 77,25)	71,85 (69,55; 74,75)	
Мочевина, ммоль/л	1-й визит	4,29 (3,45; 5,17)	3,90 (3,35; 4,30)	3,80 (3,40; 4,1)	0,42
	2-й визит	4,0 (3,74; 4,21)	3,8 (3,48; 4,40)	4,75 (4,35; 5,17)	

да установило значение ОШ – 2,003; ЗДИ [1,052; 3,904] для аллеля Т и ОШ 0,499 ЗДИ [0,256; 0,951] для аллеля С. p. value точного критерия Фишера составил 0,04.

Результаты исследования показали, что различные классы антипсихотиков индуцируют разные изменения биохимических показателей крови и массы тела пациентов. Прием атипичных антипсихотиков приводит к статистически значимым изменениям массы тела и концентрации глюкозы натощак; эти изменения могут быть расценены как часть развивающегося метаболического синдрома. С другой стороны, прием типичных антипсихотиков связан со статистическими значимыми изменениями таких показателей, как АСТ и АЛТ. Поскольку мы измеряли только общее значение, без конкретных данных по изоформам, можно лишь предположить возможную гепатотоксичность препаратов данной группы. Изменения концентрации мочевины при приеме атипичных антипсихотиков у носителей генотипа ТТ полиморфизма гена *HTR2A*

rs6313 укладываются в изменение массы тела при приеме атипичных антипсихотиков носителями данного генотипа. Являясь конечным продуктом обмена белков, повышенная концентрация мочевины косвенно указывает на увеличенный прием белков с пищей [18]. Наше исследование показывает, что носительство аллеля Т и генотипа ТТ по полиморфизму гена *HTR2A* rs6313 предрасполагает к антипсихотик-индуцированному изменению массы тела. Несмотря на синонимичность замены Т102С, этот эффект может достигаться за счет неравновесного сцепления с другим полиморфизмом *HTR2A* 1438А/Г, расположенным в промоторном регионе гена [19].

Результаты пилотного проспективного исследования показали значимость генетического фактора (носительство аллеля Т полиморфизма гена *HTR2A* rs6313) в развитии антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений, включая антипсихотик-индуцированное изменение массы тела, в популяции европеоидных пациентов, постоянно проживающих на территории Северо-Западного региона и Республики Татарстан. Продолжение данного исследования позволит увеличить объем исследуемой выборки и установить валидные генетические предикторы риска развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений.

\*\*\*

**Конфликт интересов**

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Благодарности**

Коллектив авторов выражает благодарность Н.Н. Хромову-Борисову (Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России) за помощь при статистическом анализе данных.

## Литература/Reference

- Zhang J., Malhotra A. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2011; 7 (1): 9–37. DOI: 10.1517/17425255.2011.532787.
- Jones P., Barnes T., Davies L. et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) // *Arch. Gen Psychiatry.* – 2006; 63 (10): 1079–87.
- Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику / СПб, 2015 [Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Vvedeniye v psikhofarmakogenetiku / SPb, 2015 (in Russ.)].
- Kuroki T., Nagao N., Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis // *Prog. Brain Res.* – 2008; 172: 199–212. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00910-2.
- Horacek J., Bubenikova-Valesova V., Kopecek M. et al. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia // *CNS Drugs.* – 2006; 20 (5): 389–409.
- Насырова Р.Ф., Толмачев М.Ю., Сычев Д.А. и др. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2017; 16 (4): 30–41 [Nasyrova R.F., Tolmachev M.Yu., Sychev D.A. et al. Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacogenetic aspect // *Byulleten sibirskoy meditsiny.* – 2017; 16 (4): 30–41 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-30-41>
- Lencz T., Robinson D., Napolitano B. et al. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010; 20 (9): 569–72. DOI: 10.1097/fpc.0b013e32833ca24b
- Масловский С.Ю., Козловский В.Л. Антипсихотик-индуцированный набор веса: возможности фармакологической коррекции // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2008; 108: 81–6 [Maslovsky S.YU., Kozlovsky V.L. Antipsychotic-induced weight gain: the possibilities of pharmacological correction // *Zhurn. неврол. i psikiat. im. S.S. Korsakova.* – 2008; 108: 81–6 (in Russ.)].
- Dickerson F., Brown C., Kreyenbuhl J. et al. Obesity among individuals with serious mental illness // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006; 113 (4): 306–13.
- Haslam D., James W. Obesity // *Lancet.* – 2005; 366 (9492): 1197–209.
- Косатая М.А., Марьина А.В., Сергеева А.В. и др. Однонуклеотидный полиморфизм MTHFR677C>T и выраженность метаболических побочных эффектов антипсихотиков у больных шизофренией: результаты пилотного исследования // *Обзорение психиатрии и медицинской психологии.* – 2018; 3: 40–6 [Kosataya M.A., Marina A.V., Sergeeva A.V. et al. Single nucleotide polymorphism MTHFR677C>T and the severity of metabolic side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia: the results of a pilot study // *Obzorenije psikiatrii i meditsinskoy psikhologii.* – 2018; 3: 40–6 (in Russ.)]. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-3-40-46
- Barnes N., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function // *Neuropharmacology.* – 1999; 38 (8): 1083–152.
- Poleskaya O., Sokolov B. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // *J. Neurosci. Res.* – 2002; 67: 812–22.
- Myers R., Airey D., Manier D. et al. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) influence gene expression // *Biol. Psychiatry.* – 2007; 61 (2): 167–73.
- Turecki G., Brière R., Dewar K. et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide // *Am. J. Psychiatry.* – 1999; 156 (9): 1456–8.
- Aghajanian G., Marek G. Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells // *Neuropharmacology.* – 1997; 36 (4–5): 589–99.
- Lane H., Liu Y., Huang C. et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2006; 26 (2): 128–34.
- Prado-Lima P., Cruz I., Schwanke C. et al. Human food preferences are associated with a 5-HT(2A) serotonergic receptor polymorphism // *Mol. Psychiatry.* – 2006; 11 (10): 889–91.
- Parsons M., D'Souza U., Arranz M. et al. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity // *Biol. Psychiatry.* – 2004; 56 (6): 406–10.

### SAFETY OF THERAPY WITH ANTIPSYCHOTICS:

#### THE SEROTONIN RECEPTOR 2A (HTR2A) GENE AND METABOLIC DISORDERS

**L. Akhmetova**<sup>1,2</sup>; **M. Tolmachev**<sup>1</sup>; **Professor N. Shnaider**<sup>1</sup>, MD; **T. Potupchik**, Candidate of Medical Sciences<sup>6</sup>; **E. Ershov**<sup>1,3</sup>; **A. Bugorsky**<sup>3</sup>; **V. Kravtsov**<sup>4</sup>; **A. Taraskina**<sup>1</sup>, Candidate of Biological Sciences; **Professor B. Andreev**<sup>4</sup>, MD;

**Professor K. Yakhin**<sup>5</sup>, MD; **Professor N. Neznanov**<sup>1</sup>, MD; **R. Nasyrova**<sup>1,3</sup>, MD

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Acad. V.M. Bekhterev Republican Clinical Mental Hospital, Kazan

<sup>3</sup>P.P. Kashchenko Mental Hospital One, Saint Petersburg

<sup>4</sup>Saint Petersburg State University

<sup>5</sup>Kazan State Medical University

<sup>6</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

*The association of the HTR2A T102C (rs6313) polymorphism with anthropometric and biochemical markers was studied in patients receiving typical and atypical antipsychotics as monotherapy.*

**Key words:** therapy, psychiatry, antipsychotics, serotonin receptor HTR2A gene, metabolic disorders.

**For citation:** Akhmetova L., Tolmachev M., Shnaider N. et al. Safety of therapy with antipsychotics: the serotonin receptor 2A (HTR2A) gene and metabolic disorders // *Vrach.* – 2019; 30 (1): 40–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-07>