

Чи викликає оланзапініндуковане ожиріння патологічні зміни у слизовій оболонці стравоходу тварин?

М.А. Щетінін, А.А. Котвицька, К.В. Тихонович, М.В. Білець, О.Є. Омельченко, Д.О. Хміль, К.С. Непорада

Полтавський державний медичний університет; e-mail: k.neporada@pdmu.edu.ua

Останнім часом розширилися уявлення про механізми метаболічних і гастроінтестинальних побічних ефектів оланзапіну, атипичного антипсихотика, що широко використовується у лікуванні психотичних розладів та сприяє розвитку ожиріння. Наше дослідження присвячене з'ясуванню механізмів розвитку патологічних змін у слизовій оболонці стравоходу щурів (n = 15), яким вводили різні дози оланзапіну. Досліджували біохімічні показники слизової оболонки стравоходу: вміст глікозаміногліканів (ГАГ), вільної фукози, оксипроліну, ТБК-активних сполук, окисномодифікованих білків (ОМБ) та активність каталази, протеїназ та їх інгібіторів. Виявлено, що за умов ендogaстрального введення оланзапіну у дозах 4 та 8 мг/кг розвивається вісцеральне ожиріння, про що свідчить достовірне зростання індексу маси тіла, індексу Лі та маси вісцерального жиру у дослідних тварин порівняно з інтактними. Аналізуючи зміни у слизовій оболонці стравоходу щурів нами встановлено, що оланзапініндуковане вісцеральне ожиріння викликає активацію вільнорадикальних процесів, що підтверджується достовірним зростанням вмісту ОМБ та ТБК-активних продуктів. Також виявлено вірогідне зростання вмісту ГАГ, оксипроліну та вільної фукози у слизовій оболонці стравоходу дослідних тварин, що свідчить про підвищений катаболізм глікопротеїнів та протеогліканів сполучної тканини стравоходу щурів. Отже, використання атипичних антипсихотиків, зокрема, оланзапіну сприяє розвитку оксидативного стресу, активації протеолізу та посиленню розпаду фукопротеїдів, протеогліканів і колагенових білків стравоходу. Ключові слова: оланзапін; ожиріння; стравохід; окисний стрес; фукоза; оксипролін.

ВСТУП

Біполярний розлад і шизофренія належать до провідних причин психічної інвалідизації та створюють значне навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі [1]. За даними ВООЗ, у 2021 р. з біполярним розладом жило близько 37 млн осіб (0,5% населення), а глобальна його захворюваність продовжує зростати. Обидва розлади асоційовані зі скороченням тривалості життя – у середньому на 9–13 років – переважно через супутню соматичну патологію та метаболічні порушення [2]. Чинником, що суттєво впливає на перебіг психічних захворювань, є високий рівень коморбідності з метаболічним синдромом. За даними метааналізу, його поширеність серед осіб із

тяжкими психічними розладами, включно з шизофренією та біполярним розладом, становить 32,6%, що істотно перевищує показники загальної популяції [3]. Попри високу клінічну ефективність, оланзапін має широкий спектр побічних ефектів, серед яких метаболічні порушення, збільшення маси тіла, гіперпролактинемія та зміни моторики шлунково-кишкового тракту [4]. Зокрема, відомо, що антипсихотики можуть спричинювати гіпомотилітет стравоходу, дисфагію, гастроєзофагеальний рефлюкс та підвищений ризик аспірації [5], що суттєво погіршує якість життя пацієнтів і впливає на прихильність до лікування. Ураження стравоходу у пацієнтів із психічними розладами часто залишається недооціненим, хоча саме

ця патологія може виступати одним із раних проявів медикаментозних ускладнень при тривалому застосуванні оланзапіну [6].

Експериментальні та клінічні дослідження останніх років значно розширили уявлення про механізми метаболічних і гастроінтестинальних побічних ефектів оланзапіну. Встановлено, що препарат здатний індукувати стрес ендоплазматичного ретикулула, порушуючи функцію нормального білкового фолдингу та активуючи сигнальні шляхи, які сприяють розвитку інсулінорезистентності [7]. Одночасно оланзапін впливає на диференціацію преадипоцитів, активуючи сімейство транскрипційних факторів SREBP, що стимулюють ліпогенез і сприяють швидкому набору маси тіла незалежно від вихідних антропометричних показників [8]. На цьому тлі формується непереносимість глюкози, що може прогресувати до медикаментозно індукованого цукрового діабету [9].

Нові дані також свідчать про системні нейроімунні зміни, які викликає оланзапін, активуючи рецептор Toll-подібних рецепторів 4 в астроцитах, спричиняє астрогліоз нейрозапалення, особливо у ділянці дорсомедіального гіпоталамуса – ключового центру регуляції енергетичного балансу та харчової поведінки [10]. Паралельно спостерігається мікрогліоз, що може підсилювати запальну відповідь і впливати на центральні механізми регуляції моторики шлунково-кишкового тракту [11]. Важливим механізмом дії є також посилення адипогенезу за участю активації ядерного рецептора PPAR γ (англ.)[12] — ключового регулятора диференціації адипоцитів. Оланзапін підсилює цей процес не лише через стимуляцію ліпогенних факторів, але й через активацію гліколізу та синергічне посилення сигнального шляху PI3K–АКТ, що доведено *in vitro* на диференційованих адипоцитах [13].

Метою нашого дослідження було з'ясування біохімічних механізмів, які викликають розвиток патологічних змін у слизовій

оболонці стравоходу щурів за умов введення різних доз оланзапіну.

МЕТОДИКА

При проведенні експериментів дотримувалися нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей, загальним етичним принципам експериментів на тваринах, які ухвалені Першим національним конгресом України з біоетики та біоетичною комісією Полтавського державного медичного університету (протокол № 225 від 21.03.2024). Дослідження виконані на 15 білих щурах-самцях масою 180–220 г, яких рандомно розподілили на три групи: I група – інтактні щури (контроль); II і III – тварини, яким за допомогою ендогастрального зонду вводили оланзапін у дозі 4 і 8 мг/кг відповідно раз на добу протягом 21 дня [14].

Упродовж усього експерименту всі тварини отримували стандартний корм та воду *ad libitum*. Їм щотижнево проводили моніторинг маси, індексу маси тіла (ІМТ) та індексу Лі. Видаляли вісцеральний жир, який зважували на цифрових вагах та слизову оболонку стравоходу щурів у гомогенаті якої визначали загальну протеолітичну активність, загальну антитриптичну активність та розраховували протеїназно-інгібіторний потенціал. Розвиток оксидативного стресу оцінювали на підставі визначення вмісту ТБК-активних продуктів, вмісту окисномодифікованих білків (ОМБ) та активності каталази. Стан сполучної тканини слизової оболонки стравоходу визначали за змінами вмісту вільної фукози, глікозаміногліканів та оксипроліну [15]. Виводили тварин з експерименту кровопусканням під тіопенталовим наркозом («ARTERIUM», Україна, внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг).

Отримані результати досліджень проаналізовано з використанням методів варіаційної статистики. Відповідність їх

нормальному закону розподілу перевіряли розрахунком критерію Шапіро-Уїлка. Якщо результати відповідали нормальному розподілу, для порівняння середньоарифметичних величин проводили однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для подальшого попарного їх порівняння застосовували тест Тьюкі; достовірними вважали ті, що відповідали $P < 0,05$. Якщо ряди результатів не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали за допомогою метода Крускала-Уолліса з поправкою Бонферроні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У тварин дослідних груп встановлено розвиток вісцерального ожиріння, що підтверджувалося вірогідним збільшенням маси вісцерального жиру (рис. 1, б), достовірним зростанням ІМТ (рис. 2, а) та індексу Лі (див. рис. 2, б) порівняно з цими показниками у інтактних тварин. Максимальне збільшення маси вісцерального жиру у 8,3 раза спостерігали у групі тварин, яким вводили оланзапін у дозі 8 мг/кг та вірогідне збільшення приросту маси тіла втричі (див. рис. 1, а).

Загально відомо, що тривале використання атипичних антипсихотиків, зокрема, оланзапіну викликає вісцеральне ожиріння зниженням ліполізу та збільшенням ліпогенезу в жировій тканині щурів, а також зниження фізичної активності [16]. Оланзапін змінює нервову систему контролю метаболічних функцій через антагонізм анорексигенних проопіомеланокортинових сигнальних шляхів у головному мозку, включаючи гістамінові та серотонінові рецептори [17, 18].

Слід відмітити вірогідні зміни ІМТ та індексу Лі у щурів, яким вводили різні дози оланзапіну порівняно з контролем, що підтверджує розвиток експериментального ожиріння. Достовірних змін біометричних показників ІМТ та індексу Лі у тварин, яким вводили 4 мг/кг оланзапіну щодо значень тварин, які отримували вдвічі більшу дозу, не виявлено (див. рис. 2).

Сучасні дослідження дедалі частіше розглядають оланзапін як потенційний агент порушення метаболізму, здатний впливати на клітинні та системні механізми енергетичної регуляції. Зокрема, у рамках консенсусу Nature Metabolism (2024) встановлено, що багато фармакологічних речовин можуть

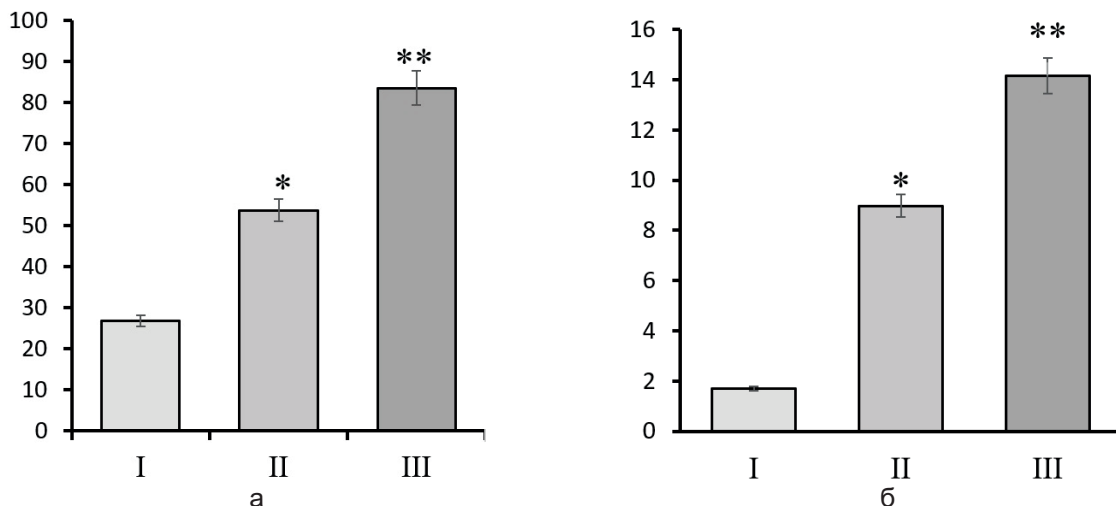


Рис. 1. Приріст маси (а) та вмісту вісцерального жиру (б) у тварин, яким вводили оланзапін: I – інтактні тварини (контрольна група); II і III – тварини, які отримували оланзапін у дозі 4 і 8 мг/кг відповідно; *вірогідні відмінності щодо контрольної групи, **вірогідні відмінності між дослідними групами

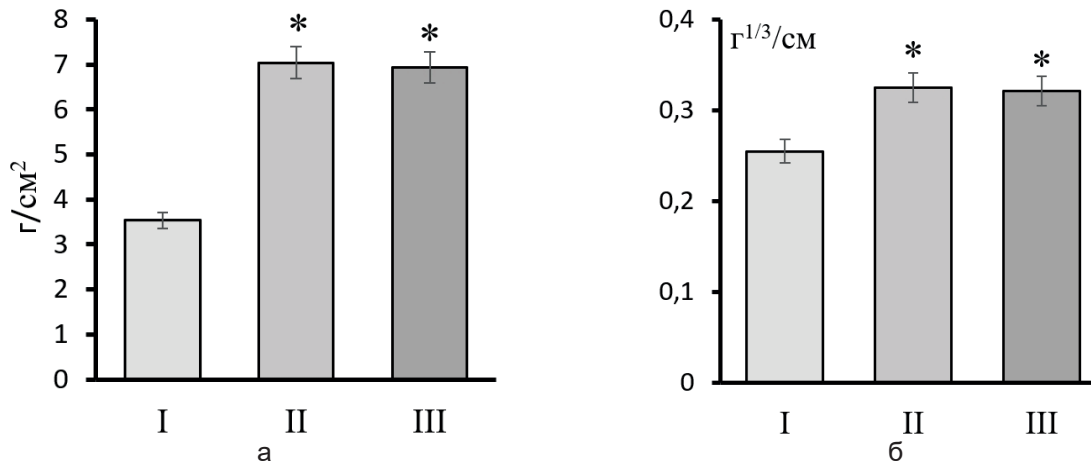


Рис. 2. Індекс маси тіла (а) та індекс Лі (б) у тварин, яким вводили оланзапін: I – інтактні тварини (контрольна група); II і III – тварини, які отримували оланзапін у дозі 4 і 8 мг/кг відповідно; *вірогідні відмінності щодо контрольної групи

відповідати «ключовим характеристикам метаболічних дисрегуляторів», серед яких – порушення функції мітохондрій і енергетичного гомеостазу [19, 20], зміна розвитку клітин жирової тканини та індукція клітинного стресу. Наявні експериментальні результати свідчать, що оланзапін змінює мітохондріальну функцію у гризунів, знижуючи мембранний потенціал, порушуючи окисне фосфорилування та зменшуючи здатність тканин до адекватного енергетичного забезпечення. Це підсилює метаболічний стрес і сприяє розвитку фенотипу «енергетичного надлишку», характерного для медикаментозно індукованого ожиріння.

Нами встановлено, що оланзапін індуковане вісцеральне ожиріння викликає активацію вільнорадикальних процесів у слизовій оболонці стравоходу. Це підтверджується

достовірним зростанням вмісту ОМБ і ТБК-активних продуктів (таблиця) порівняно з цими показниками у інтактних тварин.

Отже, моделювання вісцерального ожиріння введенням атипичного антипсихотика сприяє розвитку оксидативного стресу у слизовій оболонці стравоходу, про що свідчить активація окисної модифікації протеїнів та перекисне окиснення ліпідів. За цих умов вірогідно знижується активність каталази у щурів, яким вводили оланзапін у дозі 4 мг/кг порівняно з інтактними тваринами. Також достовірно вона зростає у слизовій оболонці стравоходу тварин, яким вводили оланзапін у дозі 8 мг/кг порівняно з тваринами, які отримували вдвічі меншу його дозу (див. таблицю).

Атипичні антипсихотики викликають гіпоергоз у клітинах через зниження вмісту

Вміст окисномодифікованих білків, ТБК-активних продуктів та активність каталази в слизовій оболонці стравоходу щурів за умов введення оланзапіну

Групи тварин	Вміст окисномодифікованих білків, ум.од.	ТБК-реактивні продукти, мкмоль/г	Каталаза, мккат/г
Інтактні тварини	0,092 ± 0,004	1,92 ± 0,11	0,80 ± 0,02
Тварини, яким вводили оланзапін			
4 мг/кг	0,148 ± 0,015 *	2,88 ± 0,21 *	0,23 ± 0,01*
8 мг/кг	0,128 ± 0,011 *	2,64 ± 0,13 *	0,69 ± 0,01**

*вірогідні відмінності щодо контрольної групи, **вірогідні відмінності між дослідними групами.

проміжних продуктів циклу Кребса, що вказує на порушення мітохондріальної функції у щурів та сприяє розвитку оксидативного стресу [21]. Для оцінки стану сполучної тканини стравоходу у тварин визначали вміст глікозаміногліканів, вільного оксипроліну та фукози, не зв'язаної з білками, що є інформативними маркерами підвищеного катаболізму глікокон'югатів екстрацелюлярного матриксу. Встановлено достовірне зростання вмісту глікозаміногліканів удвічі у щурів, які отримували оланзапін у дозі 4 та 8 мг/кг, порівняно з інтактними тваринами (рис. 3).

Аналізуючи швидкість деполімеризації колагенових білків слизової оболонки стравоходу за вмістом вільного оксипроліну, нами встановлено вірогідне його зростання у 2,2 та у 1,6 раза у щурів, яким ендogaстрально вводили оланзапін у дозі 4 та 8 мг/кг відповідно порівняно з контрольною групою тварин (рис. 4, а). Вміст вільної фукози, не зв'язаної з білками, достовірно зростав у 2,5 та 2,2 раза у слизовій оболонці стравоходу тварин, що отримували оланзапін у дозі 4 та 8 мг/кг відповідно порівняно зі значеннями інтактних тварин (рис. 4, б).

Таким чином, оланзапініндуковане вісцеральне ожиріння сприяє розвитку оксидативного стресу у слизовій оболонці стра-

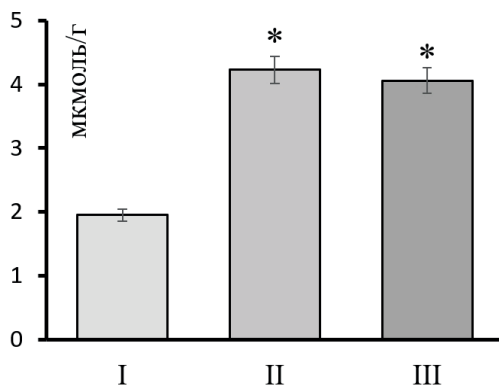


Рис. 3. Вміст глікозаміногліканів в слизовій оболонці стравоходу тварин за умов введення оланзапіну: I – інтактні тварини (контрольна група); II і III – тварини, які отримували оланзапін у дозі 4 і 8 мг/кг відповідно; *вірогідні відмінності відносно контролю

воходу щурів, що підсилює катаболізм колагенових і неколагенових білків екстрацелюлярного матриксу та зменшує захисні властивості слизового бар'єра.

Дослідження останніх років у сфері біомедичних наук відкрили нові шляхи для розуміння ремоделювання сполучної тканини, якій властивий феномен самозбірки. Провідну роль у оновленні макромолекул екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини відводять балансу протеїназ і тканинних інгібіторів протеолізу. Аналізуючи протеїназно-інгібіторний баланс у слизовій оболонці стравоходу щурів за умов введення оланзапіну різного дозування, нами встановлено вірогідне зростання загальної протеолітичної активності у всіх дослідних

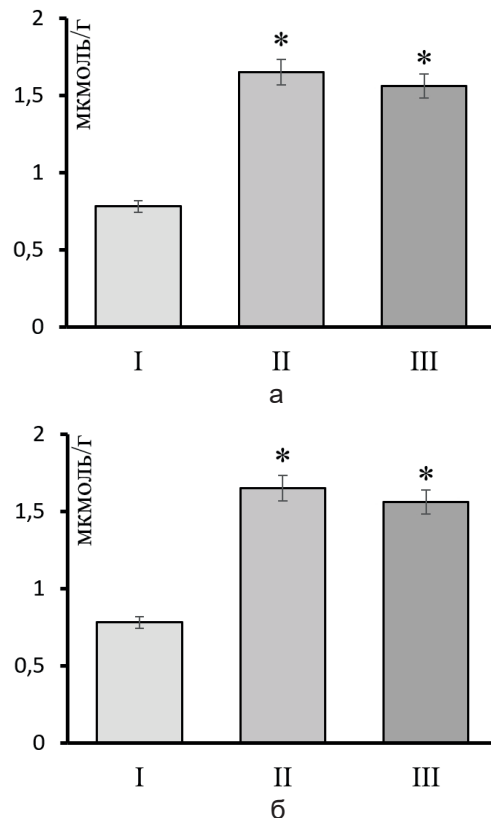


Рис. 4. Вміст вільного оксипроліна (а) та вільної фукози, не зв'язаної з білками (б) в слизовій оболонці стравоходу тварин за умов введення оланзапіну: I – інтактні тварини (контрольна група); II і III – тварини, які отримували оланзапін у дозі 4 і 8 мг/кг відповідно; *вірогідні відмінності відносно контролю

групах тварин порівняно з контрольними щурами (рис. 5, а). Загальна активність протеїназ вірогідно підвищувалася у слизовій оболонці тварин, яким вводили різні дози оланзапіну. Максимальне зростання спостерігали у тварин, яким вводили антипсихотик (8 мг/кг) порівняно з тваринами, які отримували вдвічі меншу дозу (рис. 5, а). Встановлено достовірне зниження загальної антитриптичної активності за умов оланзапініндукованого ожиріння у тварин, які отримували 4 мг/кг антипсихотика порівняно з контролем та щурами, яким вводили антипсихотик у дозі 8 мг/кг (рис. 5, б).

Хронічне застосування оланзапіну призводить до надмірного відкладання жиру

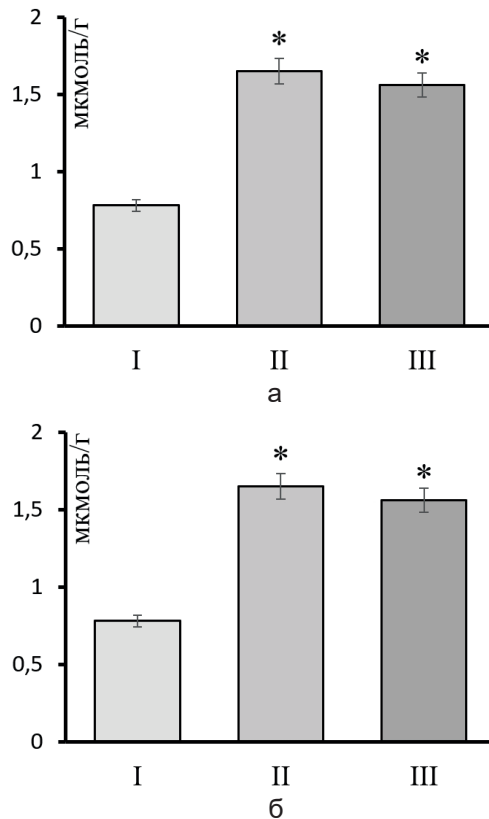


Рис. 5. Загальна протеолітична активність (а) та загальна антитриптична активність (б) в слизовій оболонці стравоходу тварин за умов введення оланзапіну: I – інтактні тварини (контрольна група); II і III – тварини, які отримували оланзапін у дозі 4 і 8 мг/кг відповідно; *вірогідні відмінності щодо до контрольної групи, **вірогідні відмінності між дослідними групами

в кровоносних судинах, а це спричинює зниження відповіді на вазоактивні стимули та збільшення жорсткості судин, що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції, ремоделюванню позаклітинного матриксу, кальцифікації та запаленню. Оланзапін викликає хронічне запалення, імунну дисрегуляцію, макрофагальну інфільтрацію жирової тканини та зміну мікробіому у щурів [22].

Таким чином, залучення нових механістичних ланок – мітохондріального стресу, активації адипогенезу, залежного від активності PPAR γ , дисрегуляції PI3K–АКТ та порушення термогенної функції бурої жирової тканини – формує комплексне уявлення про системний метаболічний вплив оланзапіну. Ці процеси безпосередньо або опосередковано впливають на стан шлунково-кишкового тракту, зокрема, на стравохід.

ВИСНОВКИ

Отже, моделювання вісцерального ожиріння введенням атипового антипсихотика сприяє розвитку патологічних змін у слизовій оболонці стравоходу щурів. Про це свідчить активація вільнорадикальних та протеолітичних процесів, що призводить до підвищеного руйнування слизового бар'єра через деполімеризацію глікокон'югатів екстрацелюлярного матриксу.

Тривале використання атипових антипсихотиків, зокрема, оланзапіну сприяє розвитку оксидативного стресу, активації протеолізу та посиленню розпаду фукопротеїдів, протеогліканів і колагенових білків стравоходу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**M.A. Shchetinin, A.A. Kotvytska,
K.V. Tikhonovych, M.V. Bilets, O.Y. Omelchenko,
D.O. Khmil, K.S. Neporada**

**DOES OLANZAPINE-INDUCED OBESITY
CAUSE PATHOLOGICAL CHANGES IN THE
ESOPHAGEAL MUCOSA OF ANIMALS?**

*Poltava State Medical University;
e-mail: k.neporada@pdmu.edu.ua*

Recent experimental and clinical studies have expanded the understanding of the mechanisms underlying metabolic and gastrointestinal adverse effects of olanzapine, an atypical antipsychotic widely used in the treatment of psychotic disorders and associated with the development of obesity. The present study aimed to elucidate the mechanisms of pathological changes in the esophageal mucosa of rats under conditions of administration of different doses of olanzapine. A total of 15 male rats were included and randomly assigned to experimental groups. Biochemical parameters of the esophageal mucosa were assessed, including the content of glycosaminoglycans (GAGs), free fucose, hydroxyproline, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), oxidatively modified proteins (OMP), as well as the activity of catalase, proteinases, and their inhibitors. It was found that endogastric administration of olanzapine at doses of 4 mg/kg and 8 mg/kg body weight resulted in the development of visceral obesity, as evidenced by a significant increase in body mass index, Lee index, and visceral fat mass in experimental animals compared with intact controls. Analysis of changes in the esophageal mucosa revealed that olanzapine-induced visceral obesity led to the activation of free radical processes, as indicated by a significant increase in the levels of OMP and TBARS compared to intact animals. Additionally, a significant increase in GAGs, hydroxyproline, and free fucose content in the esophageal mucosa of experimental rats was observed compared with the control group, indicating enhanced catabolism of glycoproteins and proteoglycans in the connective tissue of the rat esophagus. Thus, the use of atypical antipsychotics, particularly olanzapine, contributes to the development of oxidative stress, activation of proteolysis, and intensified degradation of fucoproteins, proteoglycans, and collagen proteins of the esophagus.

Key words: olanzapine; obesity; esophagus; oxidative stress; fucose; hydroxyproline.

REFERENCES

1. Sowa-Kućma M, Stachowicz K. Molecular research on mental disorders. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 12;24(8):7104. doi: 10.3390/ijms24087104.
2. Parra-Medina D, Mojica C, Liang Y, Ouyang Y, Ramos AI, Gomez I. Promoting Weight maintenance among overweight and obese hispanic children in a rural practice. *Childhood Obesity* 2015;11:355-63. doi:10.1089/chi.2014.0120.
3. Meares A, Satraitis A, Santhanam N, Yu Z, Ptaszek M. Deep-red emissive BODIPY–chlorin arrays excitable with

- green and red wavelengths. *J Org Chem.* 2015;80:3858-69. doi:10.1021/acs.joc.5b00119.
4. Kulshreshtha G, Burlot A-S, Marty C, Critchley A, Hafting J, Bedoux G, et al. Enzyme-assisted extraction of bioactive material from *chondrus crispus* and *codium fragile* and its effect on herpes simplex virus (HSV-1). *Marine Drug.* 2015;13:558-80. doi:10.3390/md13010558.
5. DeRubeis RJ, Zajecka J, Shelton RC, Amsterdam JD, Fawcett J, Xu C, Young PR, Gallop R, Hollon SD. Prevention of recurrence after recovery from a major depressive episode with antidepressant medication alone or in combination with cognitive behavioral therapy: Phase 2 of a 2-phase randomized clinical trial. *JAMA Psychiatr.* 2020 Mar 1;77(3):237-45. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3900.
6. Amin QK, Arshad S, Anthony N, Yousafzai ZA, Arshad S. Case report on crossed fused renal ectopia with a large calculus and its management. *Cureus.* 2021. doi:10.7759/cureus.15512.
7. Li H, Peng S, Li S, Liu S, Lv Y, Yang N, et al. Chronic olanzapine administration causes metabolic syndrome through inflammatory cytokines in rodent models of insulin resistance. *Sci Rep.* 2019;9:1582. doi:10.1038/s41598-018-36930-y.
8. Matsuo T, Omori Y, Tomita T, Sadzuka Y. Olanzapine enhances adipogenesis and suppresses lipolysis in 3T3-L1 adipocytes under low-glucose and weak differentiation/maturation conditions. *Exp Ther Med.* 2022;24:647. doi:10.3892/etm.2022.11584.
9. Alastanos JN, Suri D, DeLellis H, Mapugay A. A case report and literature review of olanzapine-associated hyperglycemia with previous history of gestational diabetes. *Mental Health Clin.* 2022;12:37-44. doi:10.9740/mhc.2022.01.037.
10. He M, Qian K, Zhang Y, Huang X-F, Deng C, Zhang B, et al. Olanzapine-induced activation of hypothalamic astrocytes and toll-like receptor-4 signaling via endoplasmic reticulum stress were related to olanzapine-induced weight gain. *Front Neurosci.* 2021;14:589650. doi:10.3389/fnins.2020.589650.
11. Cotel M-C, Lenartowicz EM, Natesan S, Modo MM, Cooper JD, Williams SCR, et al. Microglial activation in the rat brain following chronic antipsychotic treatment at clinically relevant doses. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:2098-107. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.08.004.
12. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2019;20:242-58. doi:10.1038/s41580-018-0093-z.
13. Li S, Fu Y, Wang W, Qiu J, Huang Y, Li X, et al. Olanzapine induces adipogenesis and glucose uptake by activating glycolysis and synergizing with the PI3K-AKT Pathway. *CN.* 2025;23:412-25. doi:10.2174/1570159X22666240815120547.
14. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O, Crispie F, Dinan TG, Cryan JF, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl*

- Psychiatr. 2013;3:e309-e309. doi:10.1038/tp.2013.83.
15. Berkalo LV, Bobovich OV, Bobrova NO, et al. Methods of clinical and experimental research in medicine Edited by Kaydashev IP. Poltava: Polymet, 2003. ISBN 966-96063-3-0.
16. Albaugh VL, Judson JG, She P, Lang CH, Maresca KP, Joyal JL, et al. Olanzapine promotes fat accumulation in male rats by decreasing physical activity, repartitioning energy and increasing adipose tissue lipogenesis while impairing lipolysis. Mol Psychiatr. 2011;16:569-81. doi:10.1038/mp.2010.33.
17. Fernø J, Varela L, Skrede S, Vázquez MJ, Nogueiras R, Diéguez C, et al. Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. PLoS ONE.2011;6:e20571. doi:10.1371/journal.pone.0020571.
18. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. Pharmacol Therapeut. 2010;125:169-79. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.10.010.
19. Albaugh VL, Vary TC, Ilkayeva O, Wenner BR, Maresca KP, Joyal JL, et al. Atypical antipsychotics rapidly and inappropriately switch peripheral fuel utilization to lipids, impairing metabolic flexibility in rodents. Schizophrenia Bull. 2012;38:153-66. doi:10.1093/schbul/sbq053.
20. Holt RIG, Peveler RC. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs. Diabet Obes Metabol. 2009;11:665-79. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01038.x.
21. Albaugh VL, Vary TC, Ilkayeva O, Wenner BR, Maresca KP, Joyal JL, et al. Atypical antipsychotics rapidly and inappropriately switch peripheral fuel utilization to lipids, impairing metabolic flexibility in rodents. Schizophrenia Bull. 2012;38:153-66. doi:10.1093/schbul/sbq053.
22. Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienenstock J, Cotter PD, et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. Psychopharmacology 2012;221:155-69. doi:10.1007/s00213-011-2555-2.

*Матеріал надійшов
до редакції 11.12.2025*