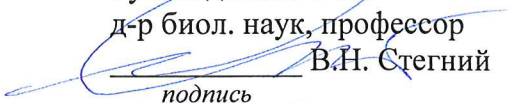


Министерство образования и науки Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК

Руководитель ООП

д-р биол. наук, профессор


В.Н. Стегний

подпись

« 11 » 06 2021 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА МАГИСТРА
(МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

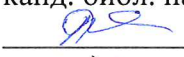
РОЛЬ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА,
СЕРОТОНИНА И МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

по направлению подготовки 06.04.01 Биология
направленность (профиль) «Генетика»

Глухова Алиса Александровна

Руководитель ВКР

канд. биол. наук, доцент


С.В. Пулькина

подпись

« 10 » 06 2021

Руководитель

д-р мед. наук, профессор, зав.

лабораторией молекулярной
генетики и биохимии

НИИ психического здоровья

Томского НИМЦ


С.А. Иванова

подпись

« 10 » 06 2021

Автор работы

студент группы № 011921


А.А. Глухова

подпись

« 10 » 06 2021

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации.
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель ООП
д-р биол. наук, профессор


В.Н. Стегний
подпись
«11» 06 2024 г.

ЗАДАНИЕ

по выполнению выпускной квалификационной работы бакалавра / специалиста / магистра
обучающемуся

Шуровой Анне Александровне

Фамилия Имя Отчество обучающегося

по направлению подготовки 06.04.01 Биология, направленность (профиль) «Генетика»

1 Тема выпускной квалификационной работы

Роль вариантов полиморфных генов регуляторов дофамина, серотонина и меланотина в развитии метаболического синдрома при шизофрении.

2 Срок сдачи обучающимся выполненной выпускной квалификационной работы:

а) в учебный офис / деканат – _____

б) в ГЭК – _____

3 Исходные данные к работе:

Объект исследования – гены пациентов с шизофренией

Предмет исследования – варианты полиморфных генов дофамина, серотонина и меланотина

Цель исследования – исследовать ассоциации вариантов полиморфных генов регуляторов дофамина, серотонина и меланотина с развитием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией

Задачи:

1. Провести ассоциацию вариантов полиморфного гена регулятора дофамина второго типа (DRD2) с развитием метаболического синдрома у больных шизофренией.
2. Провести ассоциацию вариантов полиморфных генов регуляторов серотонина (HTR1A, HTR2A, HTR3A) с развитием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией.
3. Провести ассоциацию вариантов полиморфных генов регуляторов меланотина (MTR1A, MTR1B) с развитием метаболического синдрома по фону антипсихотической терапии.
4. Оценить интегральное взаимодействие в патогенез метаболического синдрома генетических факторов.

Методы исследования:

1. Выявление всех фенотипических признаков метаболического

2. импортирование; 3. статистическая обработка результатов: MDR-анализ

Организация или отрасль, по тематике которой выполняется работа, –

Низ психического здоровья Тимму.

4 Краткое содержание работы

Информация может основываться совокупности работавших, а также ч. таких случаев некачественно информированной методикой. Исследования (ИИ), который является критическим фактом смертности населения. Взаимодействие полиморфизма генов рецепторов дофамина, серотонина и меланина могут быть ассоциированы с развитием ИИ, поскольку они являются переносчиками информации в процессах возбуждения и торможения. В результате анализа 475 случаев с информированием и ИИ (и без него), выявлено значимая ассоциация rs1799732 полиморфного гена DRD2 с развитием ИИ.

Руководитель выпускной квалификационной работы

зав. лабораторией, инженер-
технический специалист и биохимик
наим. психическое здоровье
должность, место работы Гусев

должность, место работы

неб

подпись

Иванов, С.Т.

И.О. Фамилия

Задание принял к исполнению

имеет ли право на пенсию, место работы

должность, место работы


подпись

подпись

A.A. Mykhola

И.О. Фамилия

Подпись Л.В. Ковал

Начальник отдела кадров НИИ по
И. П. Шумина

Н.Л. Чукина «



АННОТАЦИЯ

Тема данной магистерской диссертации «Роль вариантов полиморфных генов рецепторов дофамина, серотонина и мелатонина в развитии метаболического синдрома при шизофрении».

Лекарственно-индуцированный метаболический синдром – одно из распространенных сопутствующим заболеванием у пациентов с шизофренией. Варианты полиморфных генов рецепторов дофамина, серотонина и мелатонина могут быть ассоциированы с развитием метаболического синдрома или отдельных его компонентов, так как многие из них являются мишенью для антипсихотических препаратов и участниками метаболических процессов.

Магистерская диссертация «Роль вариантов полиморфных генов рецепторов дофамина, серотонина и мелатонина в развитии метаболического синдрома при шизофрении» содержит таблиц – 5, использованных источников литературы – 101. Общий объем магистерской диссертации составляет 54 страницы. Работа включает в себя следующие составные части: введение, перечень условных обозначений, главы литературного обзора, материалы и методы исследования, результаты и обсуждение, выводы и список использованной литературы.

Практическая ценность магистерской диссертации заключается в том, что в связи с расширением представления о патогенезе метаболического синдрома у пациентов с шизофренией возможно создание тест-систем для ранней диагностики и профилактики метаболического синдрома.

В результате проведенного исследования выявлена значимая ассоциация варианта rs1799732 гена *DRD2* с развитием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
1 Литературный обзор	7
1.1 Шизофрения. Характеристика и этиология заболевания.....	7
1.2 Общая характеристика метаболического синдрома.....	11
1.2.1 Распространенность метаболического синдрома в мире.....	13
1.2.2 Генетическая компонента метаболического синдрома	15
1.3 Метаболический синдром и психические расстройства	19
1.3.1 Антипсихотическая терапия как фактор риска метаболического синдрома	20
1.4 Участие рецепторных систем в развитии метаболического синдрома	26
1.4.1 Гены рецепторов серотонина.....	26
1.4.2 Ген рецептора дофамина 2 типа (<i>DRD2</i>).....	29
1.4.3 Гены рецепторов мелатонина	31
2 Материалы и методы исследования	34
2.1 Объект и материалы исследования	34
2.2 Методы исследования	34
2.2.1 Выделение ДНК	34
2.2.2 Генотипирование.....	35
2.2.3 Статистическая обработка результатов.....	36
2.2.4 MDR-анализ.....	36
3 Результаты и обсуждение	38
Выводы.....	44
Список использованной литературы.....	45

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СИМВОЛОВ, СОКРАЩЕНИЙ, ТЕРМИНОВ

АВГ – антипсихотики второй генерации

АП – антипсихотические препараты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МКБ – Международная классификация болезней

МС – метаболический синдром

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

АТР III – Adult Treatment Panel III

CNV – вариация числа копий (Copy Number Variations)

CVC – согласованность с перекрестной проверкой (Cross Validation Consistency)

DSM – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

GWAS – полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies)

ICD – Международная классификация болезней (International Classification of Diseases)

IDF – Международная диабетическая ассоциация (International Diabetes Federation)

LOF – Lost of Function

MALDI – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation)

NCEP – Национальный комплекс образовательных мероприятий по холестерину (National Cholesterol Education Program)

NHANES – американская национальная программа социального исследования (National Health and Nutrition Examination Survey)

OR – отношение шансов (Odds Ratio)

PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)

SDS – анионный детергент додецилсульфата натрия (Sodium Dodecylsulphate)

SLB – стандартный лизирующий буфер (Standard Lysis Buffer)

SLR – стандартный лизирующий буфер эритроцитов (Standard Lysis Red Blood Cells Buffer)

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism)

TOF – время полета (Time of Flight)

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – это тяжелое психическое расстройство, для которого характерны психоз, апатия и нарушения социальной коммуникации. Течение заболевания может сопровождаться позитивной, негативной симптоматикой, а также различными когнитивными нарушениями [Mueser K. T., 2004 ; Tandon R., 2008]. Для пациентов с шизофренией характерна ранняя смертность, по сравнению со здоровыми людьми [Laursen T. M., 2014]. Одним из возможных объяснений ранней смертности является то, что пациенты с шизофренией имеют повышенный риск развития сопутствующих заболеваний, в частности метаболического синдрома [Grover S. et al., 2012].

Метаболический синдром (МС) – совокупность метаболических нарушений, которые в дальнейшем могут приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и сахарному диабету 2 типа (СД2). Исследователи из Американской кардиологической ассоциации выделяют шесть основных компонентов синдрома: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышенное артериальное давление, провоспалительное и протромботическое состояние [Grundy S. et al., 2004].

Развитие МС у пациентов с шизофренией носит многофакторный характер. Среди факторов выделяют прием антипсихотиков, гормональные нарушения, генетическую предрасположенность, малоподвижный образ жизни и т.д. Поскольку основным способом лечения шизофрении является применение антипсихотических препаратов, распространенным вариантом заболевания является лекарственно-индуцированный метаболический синдром. В анализ включены варианты полиморфных генов рецепторов систем дофамина (*DRD2*), серотонина (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A*) и мелатонина (*MTNR1A*, *MTNR1B*). Для всех представленных гормональных систем характерно участие процессах, нарушение в которых может приводить к развитию МС или отдельных его компонентов. Также некоторые из представленных продуктов генов являются мишенью для антипсихотических препаратов, а поскольку вариации в последовательности генов могут приводить к сниженной активности продукта или его количества, в конечном итоге это может влиять на метаболизм антипсихотиков. Ряд исследований демонстрируют ассоциацию вариантов представленных генов с развитием метаболического синдрома или отдельных его компонентов, однако в других работах ассоциация не была показана, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [Halder I. et al., 2007 ; Garcia-Tornadu I. et al., 2010 ; Gu H. et al., 2013 ; Baker J., 2018 ; Li N. et al., 2019 ; Imenshahidi M., 2019].

Цель: исследовать ассоциации вариантов полиморфных генов рецепторов дофамина, серотонина и мелатонина с развитием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией.

Задачи:

1. Выявить ассоциации вариантов полиморфного гена рецептора дофамина второго типа (*DRD2*) с развитием лекарственно-индуцированного метаболического синдрома у больных шизофренией;
2. Провести ассоциативный анализ вариантов полиморфных генов рецепторов серотонина (*HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A*) с развитием лекарственно-индуцированного метаболического синдрома у пациентов с шизофренией;
3. Изучить ассоциации вариантов полиморфных генов рецепторов мелатонина (*MTNR1A*, *MTNR1B*) с развитием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии;
4. Оценить межгенные взаимодействия между вариантами полиморфных генов *DRD2*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A*, *MTNR1A*, *MTNR1B* с помощью многофакторного анализа уменьшения размерности.

Работа выполнена на базе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в лаборатории молекулярной генетики и биохимии под руководством доктора медицинских наук Ивановой Светланы Александровны и кандидата биологических наук, доцента кафедры генетики и клеточной биологии Светланы Васильевны Пулькиной.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Шизофрения. Характеристика и этиология заболевания

Шизофрения – это тяжелое психическое расстройство, для которого характерны психоз, нарушения социальной коммуникации, апатия, различные когнитивные нарушения. Шизофрения из всех психических заболеваний характеризуется наиболее высоким уровнем инвалидизации среди населения. По данным американских исследователей пациенты с шизофренией занимают около 25% мест в психиатрических лечебницах. По данным анализа посещений неотложной помощи по поводу шизофрении среди взрослого населения США Около половины посещений отделения неотложной помощи, связанных с шизофренией, привели либо к госпитализации (32,7%), либо к переводу в психиатрическую больницу (16,7%); эти проценты были выше, чем для посещений отделения неотложной помощи, не связанных с шизофренией [Geller J. L., 1992 ; Terkelsen K. G., 1995 ; Albert M., 2015]. Кроме социальных, шизофрения накладывает определенные экономические издержки на государство, поскольку зачастую сопровождается пожизненной терапией пациентов [Mueser K. T., 2004].

Популяционная частота встречаемости шизофрении среди населения мира >1%. Дебют заболевания приходится на период от 16 до 30 лет, реже – после 45 лет. Следует отметить, что у женщин шизофрения часто характеризуется поздним дебютом заболевания. Более позднее развитие болезни у женщин, по сравнению с мужчинами, вызвано влиянием гормона эстрогена на чувствительность D2-рецепторов в ЦНС [Mueser K. T., 2004].

Основы в изучении шизофрении были заложены Крепелином и Блейлером, однако их исследования представляли собой диаметрально-противоположные картины заболевания. На сегодняшний день накоплено большое количество данных, объясняющих многие аспекты течения болезни. В современной практике выделяют две основные системы диагностики шизофрении: Международная классификация болезней десятого пересмотра (МКБ-10; ICD-10) и Диагностическое и статистическое руководство, четвертое издание (ДСР-4; DSM-IV) [Смулевич А. Б., 2015]. Системы включают в себя критерии диагностики и симптоматику. Разницей между системами выступает продолжительность заболевания у пациентов: по ДСР-4 для постановки диагноза заболевание должно наблюдаться не менее 6 месяцев, в то время как по МКБ-10 этот срок ограничивается месяцем. Обе системы характеризуются высокой достоверностью диагностики [Mueser K. T., 2004 ; Ijaz S. et al., 2018].

Шизофрения характеризуется развитием нескольких типов симптоматики: позитивная (положительная), негативная (отрицательная), когнитивные нарушения.

Позитивные и негативные симптомы диагностируют с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [Kay S. R., 1987]. Позитивная симптоматика включает чрезмерное проявление психоэмоциональных функций по сравнению с нормальным уровнем: дезорганизованная речь, потеря контакта с реальностью, включая ложные убеждения (заблуждения), искажение восприятия окружающей реальности (галлюцинации). Позитивные симптомы, как правило, имеют эпизодический характер. Обострение их проявления связаны с потенциальным риском как для пациента, так и его окружения, поэтому часто сопровождаются госпитализацией [Mueser K. T., 2004].

Негативные симптомы выражаются в снижении или отсутствии у пациентов эмоциональных и поведенческих реакций [Mueser K. T., 2004]. Негативная симптоматика неоднородна, и делится на первичные симптомы (апатия, бедность речи, сглаженность эмоциональных реакций), и вторичные, которые являются следствием измененного поведения из-за психотических расстройств и депрессии [Фалкай П., 2005].

Когнитивная симптоматика при шизофрении включает проблемы в концентрации внимания, психомоторной активности, обучении и памяти, а также исполнительных функциях (например, абстрактное мышление, решение проблем и ситуационных задач). Когнитивная симптоматика, наряду с негативной, оказывает непосредственное влияние на жизнь пациентов и их социальное функционирование [Mueser K. T., 2004 ; Laursen T. M., 2014].

Этиология заболевания сложна, и все еще не до конца понятна. Шизофрения относится к заболеваниям с неменделевским типом наследования и характеризуется многофакторной природой развития. На сегодняшний день, шизофрению рассматривают как сложную патологию, с совокупным влиянием генетических и средовых факторов [Mueser K. T., 2004 ; Ijaz S. et al., 2018].

Изучение генетики шизофрении В. Е. Голимбет делит на три основных этапа:

1. Определение шизофрении как генетического заболевания (60–90-е годы XX века). В данный период установлено, что генетические факторы оказывают существенный вклад в развитие болезни. Также, на этом этапе формируются две конкурирующие модели шизофрении: модель моногенного заболевания (нарушение в функционировании одного гена приводит к развитию патологии, при этом ген имеет сильный эффект) и модель полигенного заболевания (в развитие болезни вносят вклад большое число генов, каждый из которых сам по себе обладает слабым эффектом). В модели полигенного заболевания учитывается также влияние факторов среды [Голимбет В. Е., 2017].

2. Установление генетической архитектуры шизофрении. Основная цель – поиск генов, ассоциированных с заболеванием, и их вариаций в геноме. В. Е. Голимбет

выделяет три уровня анализа: микроуровень (вариации с малым размером эффекта. К микроуровню относят однонуклеотидные полиморфизмы или SNPs), субмакроуровень (поиск крупных фрагментов, например CNVs), макроуровень (рассматривает пространственное взаимодействие элементов генома).

3. Исследования направленные на установление взаимосвязи между генами и патофизиологическими процессами [Need A. C. et al., 2009 ; Голимбет В. Е., 2017].

Сегодня внимание исследователей в большей мере сосредоточено на изучении генетической архитектуры шизофрении. Многочисленные работы по данной тематике посвящены структурам на микро- и макроуровнях. Однонуклеотидные полиморфизмы изучают несколькими способами. Первый вариант исследований подразумевает поиск SNPs исходя из гипотез возникновения шизофрении (дофаминергической, глутаматергической, серотонинергической и т.д.). Второй подход базируется на полногеномном поиске ассоциаций (genome-wide association studies или GWAS). Для проведения исследований в рамках GWAS выборки исчисляются тысячами человек, поэтому для этих целей образуются консорциумы, включающие несколько научных коллективов [Ripke S. et al., 2014 ; Голимбет В. Е., 2017].

Вариации числа копий (CNVs) могут быть представлены как делециями, так и дупликациями. Это, соответственно, приводит к «выпадению» из функционирования отдельных генов в первом случае, и увеличению копийности генов во втором. В английской аббревиатуре подобные участки получили название LOF – lost of function. На 2016 год были достоверно подтверждены одиннадцать таких участков, на хромосомах 1, 15, 16, 22, 23 [Голимбет В. Е., 2017].

Факторы окружающей среды включают биологические и психосоциальные аспекты. Установлено, что риск развития шизофрении возрастает в результате ряда событий в перинатальный период, например перенесение роженицей инфекционных заболеваний (грипп, краснуха), курение во время беременности, недоедание, осложнения при родах. Акушерские осложнения, связанные с гипоксией, могут оказывать негативный эффект на головной мозг новорожденного. Большинство случаев акушерских осложнений не приводят к развитию шизофрении, однако в совокупности с генетической уязвимостью – могут выступать в качестве катализаторов в развитии заболевания [Mueser K. T., 2004].

Среди факторов окружающей среды отдельно выделяют социально-демографические. Долгое время принадлежность низкому социальному классу и бедность были связаны с более высокими показателями по шизофрении [Os V. J., 1998 ; Nakulinen C. et al., 2020]. Результаты исследования, проведенного в Голландии, демонстрируют, что

вероятность развития шизофрении ниже в сельских районах, нежели в городских [Reen J., 1997 ; Szöke A., 2019].

Для пациентов с шизофренией характерен ранний показатель смертности, по сравнению со здоровыми людьми [Laursen T. M., 2014]. Одним из возможных объяснений ранней смертности является то, что пациенты с шизофренией имеют повышенный риск развития различных сопутствующих заболеваний, в частности метаболического синдрома.

1.2 Общая характеристика метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) – совокупность метаболических нарушений, которые в дальнейшем могут приводить к сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету 2 типа [Ijaz S. et al., 2018]. Изначально считалось, что МС развивается преимущественно в зрелом и пожилом возрастах, и характерен преимущественно для представителей мужского пола. По оценкам Международной Диабетической Федерации примерно 20–25% взрослого населения имеют метаболический синдром [Денисов Е. М., 2011]. Однако исследования последних лет демонстрируют учащение развития МС у женщин (особенно в период менопаузы), а также тенденцию к омоложению синдрома [Беленков Ю. Н. и др., 2018]. Диагностика МС имеет важное клиническое значение, так как данное состояние метаболических нарушений является обратимым. С другой стороны, метаболический синдром предшествует развитию таких заболеваний как сахарный диабет 2 типа и атеросклероз [Беленков Ю. Н. и др., 2018].

История изучения метаболического синдрома насчитывает не одно десятилетие. Начало было положено австрийскими учеными К. Хитценбергером и М. Рихтер-Киттнером, в период Первой мировой войны, которые проводили наблюдения за пациентами с нарушениями обмена веществ. По результатам исследования была прослежена связь между метаболической и сосудистой гипертонией, повышенным артериальным давлением и сахарным диабетом [Sarafidis P. A., 2006]. В 1947 году Дж. Вейг сделал ряд замечаний относительно медицинских последствий регионального ожирения. В первой своей работе Дж. Вейг разделил абдоминальное и гиноидное ожирение на основании измерений толщины жировой прослойки разных участков тела у мужчин и женщин [Vague J., цит. по Sarafidis P. A., 2006]. К 60-м годам XX складывается представление о кластерном характере метаболического синдрома.

Важной вехой истории изучения метаболических нарушений являются 80-е года XX века. В 1981 году, опираясь на эпидемиологические и патофизиологические данные, М. Ханефельд и В. Леонхардт описали «метаболический синдром», как сочетание сахарного диабета 2 типа, гиперинсулинемии, ожирения, гипертонии, гиперлипидемии, подагры и тромбофилии [Leslie B. R., 2005 ; Sarafidis P. A., 2006]. В 1988 году Дж. М. Ривен предложил так называемый «синдром X» для описания феномена, при котором у пациентов с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и гипертонией наблюдается повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [Oda E., 2011]. Название синдрома неоднократно пересматривалось, в связи с уточнением формулировок и классификации компонентов. Наиболее распространенными в итоге стали «метаболический синдром» и

«синдром инсулинорезистентности», предложенное Американским национальным комплексом образовательных мероприятий по холестерину [Беленков Ю. Н. и др., 2018 ; Lancet, 2001].

На сегодняшний день существует несколько определений метаболического синдрома. Американская кардиологическая ассоциация выделяет шесть основных категорий внутри синдрома: абдоминальное ожирение, дислипидемия, повышение артериального давления, инсулинорезистентность, провоспалительное и протромботическое состояние [Grundy S. et al., 2004].

1. *Абдоминальное (центральное) ожирение* является основным критерием МС. Клиническим проявлением абдоминального ожирения является увеличение объема талии у женщин >80 см, у мужчин >94 см. Абдоминальное ожирение является формой ожирения, которая в наибольшей степени связана с метаболическим синдромом.
2. *Атерогенная дислипидемия* проявляется в нарушениях комплексного характера: 1) происходит снижение концентрации в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); 2) повышение концентрации в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); 3) увеличение уровня триглицеридов. Атерогенная дислипидемия выступает как фактор риска некоторых ССЗ (например, инфаркта миокарда).
3. *Повышенное артериальное давление* часто является следствием ожирения и обычно встречается у людей с выраженной инсулинорезистентностью. Таким образом, гипертония входит в число метаболических факторов риска.
4. *Резистентность к инсулину* присутствует у большинства людей, страдающих метаболическим синдромом. Инсулинорезистентность тесно связана с другими факторами метаболического синдрома и коррелирует с риском ССЗ. Пациенты с продолжительной инсулинорезистентностью часто проявляют непереносимость глюкозы. Когда непереносимость глюкозы переходит в гипергликемию на уровне диабета, тогда повышение уровня глюкозы является основным фактором риска развития ССЗ. Диагностика инсулинорезистентности может проводиться прямыми и непрямыми методами оценки действия инсулина.
5. *Провоспалительное состояние* диагностируется по повышенному уровню С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP). Одной из причин повышения концентрации белка в крови является ожирение, так как избыток жировой ткани приводит к выделению провоспалительных цитокинов, являющихся инициаторами повышения уровня CRP.

6. *Протромботическое состояние* характеризуется повышенным уровнем фибриногена. Фибриноген повышается в ответ на высокое содержание цитокинов [Grundy S. et al., 2004].

По определению АТР III (Adult Treatment Panel III) метаболический синдром, как диагноз, ставится при наличии минимум трех описанных факторов риска [Saklayen M. G., 2018]. Свои критерии оценки метаболического синдрома имеют также Национальный комплекс образовательных мероприятий по холестерину (National Cholesterol Education Program (NCEP), 2005) и Международная диабетическая ассоциация (International Diabetes Federation (IDF), 2006).

1.2.1 Распространенность метаболического синдрома в мире

Метаболический синдром у пациентов часто сопровождается ожирением, и является предпосылкой к развитию сахарного диабета 2 типа. По данным NHANES в период с 1988 по 2010 года показатель среднего индекса массы тела среди населения США за год увеличивался на 0,37% как у мужчин, так и у женщин. По данным исследований около трети взрослого населения США имеют метаболический синдром [Saklayen M. G., 2018].

В Китае в период 1992–2002 распространенность избыточного веса и ожирения увеличилась с 14,6 до 21,8%, по данным ВОЗ. Заболеваемость МС увеличилась с 8 до 10,6% в городских и с 4,9 до 5,3% в сельских районах [Saklayen M. G., 2018].

По данным глобального исследования в 195 странах, которое было проведено в 2015 году, 604 млн. взрослого населения и 108 млн. детей страдали ожирением. С 1980 года показатели по ожирению увеличились в 2 раза в 73 странах, также рост (менее значительный) характерен для других стран. Наибольшее беспокойство вызывает факт возрастания темпов ожирения среди детей [GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017]. С 1990 по 2015 год уровень смертности, соотносимый с высоким значением индекса массы тела, возрос на 28,3%.

Однако следует отметить, что ожирение не является понятием синонимичным метаболическому синдрому. Так называемые «метаболически здоровые люди», у которых диагностировано ожирение, с присутствием высокого уровня чувствительности к инсулину, не имеют гипертонии, дислипидемии, а также других компонентов МС [Wildman R. P. et al., 2008].

По данным IDF мировая распространенность диабета составляет 8,8% на 2015 год, и ожидается, что к 2040 году она возрастет до 10,4%. Наиболее высокая степень заболеваемости диабетом наблюдается в Северной Америке и на территории стран

Карибского бассейна (11,5%). Для Африки отмечается относительно низкая распространенность данного заболевания [Ogurtsova K. et al., 2017].

Глобальная оценка МС реальна в отношении сопутствующих нарушений, а также побочных заболеваний. Однако на сегодняшний день всеобъемлющих данных по распространенности МС нет [Saklayen M. G., 2018].

На сегодняшний день смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в России все еще имеет высокие показатели. Метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа не являются абсолютными индикаторами риска, однако результаты метаанализа демонстрируют увеличение в 2 раза риска развития инсульта, инфаркта миокарда и общей смертности от ССЗ среди пациентов с МС [Ротарь О. П. и др., 2012]. О. П. Ротарь с сотрудниками провел исследование распространенности МС среди населения четырех крупных городов РФ: Санкт-Петербург, Оренбург, Калининград, Курск. Результаты демонстрируют высокую распространенность МС во всех исследованных регионах, что предположительно может способствовать росту ССЗ [Ротарь О. П. и др., 2012].

Эпидемиологические исследования были проведены в других городах. В Москве на базе программы «Целевая диспансеризация населения г. Москвы» (с 1998 по 2004 гг.), обследовано более 3 млн. человек, в возрасте от 35 до 55 лет. Около 2 млн. человек, прошедших диспансеризацию, продемонстрировали наличие различных факторов риска развития ССЗ. Наиболее часто встречающимся фактором риска, среди трудоспособного населения Москвы, являлись показатели ИМТ, выходящие за пределы нормы [Гайнулин Ш. М., 2006].

Исследования распространенности МС и диабета проводились Ю. П. Никитиным с сотрудниками в регионах Сибири и Дальнего Востока. Наиболее высокие показатели по сахарному диабету приходятся на юго-западные области Сибири: Омская, Новосибирская области, Алтайский край; на Дальнем Востоке: Магаданская и Еврейская автономные области. По данным Государственного регистра СД в г. Новосибирск, число заболевших возросло с 15 387 до 35 921 человека т.е. почти в 2,3 раза (период с 2000 до 2010 гг.) [Никитин Ю. П., 2012]. Авторы также отмечают более высокую распространенность сахарного диабета 2 типа среди пришлого заселения, по сравнению с коренным населением территорий Сибири и Дальнего Востока (например, среди населения Якутии сахарный диабет диагностирован у 4,2% якутов и 9,7% не якутов).

1.2.2 Генетическая компонента метаболического синдрома

Метаболический синдром относится к патологиям с генетической предрасположенностью. В исследованиях генетики метаболического синдрома выделяют следующие подходы:

1. Подход, основанный на выявлении генов-кандидатов. Поиск генов-кандидатов является одним из первых, который применялся при изучении МС и других заболеваний. Метод базируется на принципе кандидатного подхода. При кандидатном картировании для исследования отбираются гены, биохимические продукты которых влияют на возникновение или протекание заболевания. Выявление ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов в рассматриваемом заболевании или его патогенетически значимыми признаками (симптомы, синдромы) позволяет «картировать» заболевание [Чурносов М. И. и др., 2008]. Большинство генов-кандидатов, определенных с его помощью, не были подтверждены при проведении исследований по полногеномному поиску ассоциаций (GWAS). Большинство идентифицированных генов-кандидатов лежат в основе развития только одного критерия МС, что осложняет понимание полной картины заболевания. Исключением является ген *ADIPOQ*, ассоциированный с диабетом, гипертонией и дислипидемией [Ziki A. M., 2016].

2. Анализ геномных связей. Подход широко использовался для картирования генов, ассоциированных с МС. Некоторые локусы были обнаружены в результате исследований европеоидов, проживающих в Америке (1p34.1, 1q41, 2p22.3, 3q27, 7q31.3, 9p13.1, 9q21.1, 10p11.2, 17p12, и 19q13.4) и латиноамериканцев (6q и 1q23–q31). Для выявленных локусов не определено никаких специфических генов [Ziki A. M., 2016].

3. Полногеномный поиск ассоциаций. Метод основан на исследовании генома и наличия полиморфизмов, ассоциированных с заболеванием. Исследования GWAS направлены на выявление большого числа полиморфизмов. Однако метод имеет некоторые ограничения. Во-первых, обнаруженные генетические варианты не обязательно влияют на возникновение заболевания. Вторым ограничением является требование минимальной частоты аллелей, которая часто составляет менее 5% в исследуемой популяции [Ziki A. M., 2016].

В 2000 году был проведен масштабный геномный скрининг 2 209 человек европеоидной расы с целью выявления генов, отвечающих за фенотипическое проявление МС. Исследования показали тесную связь локуса количественного признака (QTL) на хромосоме 3q27 и компонентов МС: вес, окружность талии и бедер, уровень лептина,

инсулина, соотношения инсулин/глюкоза. Подобный локус обнаружен на хромосоме 17 (17p12) и тесно связан с уровнем лептина в плазме крови [Kissebah A. H. et al., 2000].

По результатам исследования выявлены следующие гены-кандидаты МС:

1. *LDLR* – ген рецептора липопротеина низкой плотности. Рецептор играет важную роль в метаболизме холестерина. Мутация в гене *LDLR* ассоциирована с гиперхолестеринемией;
2. *GBE1* – продуктом гена является фермент, участвующий в синтезе гликогена;
3. *IL1R1* – ген рецептора интерлейкина-1, первого типа. Интерлейкин-1 состоит из двух доменов – IL1-альфа и IL1-бета. IL1 является один из медиаторов воспаления;
4. *SELE* – ген экспрессируется цитокин-стимулированными эндотелиальными клетками. Установлено, что ген отвечает за накопление лейкоцитов в местах воспаления, опосредуя адгезию клеток к слизистой оболочке сосудов;
5. *LIPC* – ген печеночной липопротеин липазы. Основная роль – регуляция уровня липидов в плазме крови;
6. Гены *COL5A2*, *IL6*, *TGFB*.

Дж. Маккарти с сотрудниками выявили 207 SNP 110 генов-кандидатов у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическими нарушениями. Полиморфизмы в восьми генах связаны с метаболическим синдромом (значения p в диапазоне от 0,047 до 0,008): *LDLR*, *GBE1*, *IL1R1*, *TGFB1*, *IL6*, *COL5A2*, *SELE* и *LIPC*. Полиморфные варианты семи дополнительно изученных генов имеют эффекты, которые зависят от пола. В ходе анализа была выявлена связь с полиморфизмом гена, который кодирует белок-1, с белком-рецептором липопротеинов низкой плотности (LRPAP1), у женщин ($P = 0,0003$), но не у мужчин ($P = 0,292$). Для пациентов мужчин достоверная взаимосвязь показана для гена *PRCP* ($P = 0,039$) [McCarthy J. J. et al., 2003].

Результаты исследования 632 мужчин показали повышенную частоту аллеля val162 полиморфизма leu162-val в гене *PPARA*. У пациентов диагностированы некоторые компоненты МС: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, высокий уровень apoB в плазме. Частота аллеля val162 составила ~10% [Janja M., 2007].

Было обнаружено, что функциональная мутация в гене *Dyrk1B* приводит к развитию аутосомно-доминантного МС. Продукты гена *Dyrk1B* – члены семейства ядерных протеинкиназ, участвующих в регуляции клеточного цикла [Ziki A. M., 2016]. Протеинкиназа обеспечивает увеличение оборота фермента p27kip (*CDKN1B*) во время протекания клеточного цикла. Показано, что у мышей с дефицитом p27 развивается атеросклероз, ожирение и резистентность к инсулину, в то время как у мышей с избыточной экспрессией p27 наблюдается повышенная устойчивость к развитию атеросклероза [Ewton

D. Z. et al., 2003]. Протеинкиназы также регулируют GSK3 β -фосфорилирование транскрипционных факторов NFAT и FOXO1, оказывая влияние на секреторную функцию поджелудочной железы, развитие скелетной мускулатуры, гомеостаз инсулина [Gwack Y. et al., 2006]. *Dyrk1B* подвержен положительной и отрицательной регуляции на уровне транскрипции, осуществляемой Rho GTPase-Rac1 и RAS-MEK-ERK соответственно. Мишенями воздействия *Dyrk1B* являются *FOXO1*, *SIRT1/2*, *HIF1 α* и гликогенсинтаза, которые принимают участие в гомеостазе глюкозы [Guo X. et al., 2010].

Генетические факторы влияют на развитие каждого отдельно взятого компонента МС. Так, участие генетического фактора в патофизиологии ожирения оценивается специалистами в 40–80%. Сегодня определено не менее 204 предполагаемых аллелей генов, ассоциированных с развитием ожирения. Среди наиболее часто встречающихся в литературе генов выделяют следующие: *ADIPOQ*, *ADRA2A*, *ADRA2B*, *ADRB1-3*, *LEP*, *LEPR*, *DRD2*, *NR3C1*, *PPARG* и т.д. [Janja M., 2007]. Моногенные формы ожирения могут быть вызваны присутствием редких рецессивных мутаций в генах, кодирующих лептин и его рецепторы. Мутации данного типа ассоциированы с ожирением и резистентностью к инсулину. Молекулы лептина обеспечивают обратную связь между отложениями периферической жировой ткани и нейронами гипоталамического проопиомеланокортина (POMC) в дугообразном и паравентрикулярном ядрах. За счет этого взаимодействия происходит генерация меланокортиновых пептидов α , β и γ MSH, стимулирующие рецепторы меланокортина 3 и 4 типов (MC4R и MC3R), вызывая уменьшение отложения жировой ткани. Мутации в генах *MCR3*, *MC4R* и *POMC* связаны с моногенными формами ожирения [Ziki A. M., 2016].

Одним из основных показателей, определенным для описания и определения степени ожирения, выступает индекс массы тела (ИМТ). Установлено, что с ИМТ связано более 100 генетических локусов. Наиболее масштабное на сегодняшний день исследование GWAS включало около 340 000 человек. Анализ продемонстрировал 2,7% вариаций ИМТ по 97 идентифицированным локусам [Locke A. E. et al., 2015]. Следует отметить, что некоторые из локусов, ассоциированных с ожирением, продемонстрировали связь с другими признаками МС. Например, ген *FTO* и *TMEM18* связаны с повышением уровня триглицеридов, снижением ЛПВП в плазме крови, повышением уровня инсулина натощак, повышением артериального давления и ишемической болезнью сердца (ИБС). Гены *HIP1*, *MC4R* и *PRKD1* связаны с более высоким уровнем триглицеридов, повышенным уровнем инсулина натощак. Ген *FOXO3* связан с повышенным уровнем триглицеридов в крови, низким уровнем ЛПВП, повышенным артериальным давлением и развитием ИБС. Проведенный анализ позволил установить, что из тканей, обогащенных генами,

ассоциированными с ожирением, большинство имеет отношение к ЦНС [Locke A. E. et al., 2015].

Другое масштабное исследование включало 224 500 человек, преимущественно европейцев, и базировалось на исследовании распределения и отложения жировой ткани. В ходе исследования было выявлено 49 ассоциированных локусов, 20 из них продемонстрировали выраженный половой диморфизм. Лocus *GRB14-COBLL1* связан с повышенным уровнем триглицеридов и инсулина натощак. Локусы *MAP3K1*, *VEGFA* и *CCDC92* были связаны с повышением уровня триглицеридов и снижением ЛПВП. *CMIP* связан со снижением ЛПВП и биологически активные добавки (БАД) [Shungin D. et al., 2015].

Этиология инсулинорезистентности подразумевает совокупное участие генетических факторов и факторов окружающей среды (низкая физическая активность, пища с высоким содержанием жиров и углеводов, курение, прием лекарственных средств и т.д.). Превалирующим фактором является абдоминальное ожирение. Жировая ткань брюшной полости является источником свободных жирных кислот и гормонов (адипокинов), принимая участие в развитии инсулинорезистентности [Janja M., 2007].

Вклад генетического фактора характерен также для сахарного диабета 2 типа, который является частым последствием МС. СД2 представляет собой полигенное многофакторное нарушение. Установлено, что гены *HNF4A*, *TCF1* (или *HNF1A*) и *GCK*, кодирующие два транскрипционных фактора и глюкокиназу – вовлечены в развитие СД2. С развитием СД2 связан также ген *PPARG*, ответственный за развитие моногенной формы резистентности к инсулину [Janja M., 2007]. Методом геномного сканирования был определен ген *CPN10*, непосредственно ассоциированный с развитием СД2. Ген *CPN10* кодирует кальпаин-10 из семейства кальций-активированных протеаз, экспрессируемых в β -клетках [Janja M., 2007].

1.3 Метаболический синдром и психические расстройства

Установлено, что пациенты, страдающие психическими расстройствами, подвержены риску развития сопутствующих заболеваний. Зависимость показана для пациентов с шизофренией и биполярным расстройством. Шизофрения – тяжелое психическое расстройство с неизвестной этиологией, для которого характерны когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения. Биполярное расстройство представляет собой расстройство, которое характеризуется чередованием маниакального и депрессивного периода [Nayerifard R. et al., 2017].

Данные перекрестных исследований демонстрируют, что распространенность метаболического синдрома у пациентов с шизофренией колеблется от 5,7% до 63%, для пациентов с биполярным расстройством от 16,7% до 67% [Grover S. et al., 2012 ; Nayerifard R. et al., 2017]. Нарушения в процессах метаболизма повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что также может являться причиной ранней смертности [Nayerifard R. et al., 2017]. По некоторым данным, смертность от ССЗ среди пациентов, страдающих шизофренией, достигает до 50% [Денисов Е. М., 2011].

Первые результаты по связи метаболического синдрома и шизофрении были получены в США. Об этом свидетельствуют исследования американских ученых, по эффективности антипсихотиков в терапии шизофрении. Предварительное обследование пациентов выявило, что у 40% обследованных помимо шизофрении присутствует МС [Meyer J., 2005]. Сопоставляя полученные данные с результатами эпидемиологического исследования распространенности МС среди населения США установлено, что среди больных шизофренией МС встречается в 2 раза чаще [Ford E. S., 2002]. Близкие результаты получены в регионах Западной Европы и Канаде [Heiskanen T. et al., 2003 ; Bobes J. et al., 2007]. Результаты исследования данной проблемы в России также демонстрируют более высокую распространенность МС у пациентов с шизофренией [Денисов Е. М., 2011]

Обобщая литературные данные, можно выделить три группы причин, которые могут приводить к нарушению обменных процессов у пациентов с шизофренией:

1. Психопатологическая симптоматика у пациентов с шизофренией. Течение психического расстройства сопровождается повышенным уровнем стресса для пациентов. Стрессовые ситуации могут быть как реальными (например, сложности в социальной адаптации), так и нереальными (стресс, вызванный галлюцинациями и бредовыми идеями). Установлено, что стрессовое состояние и депрессия приводят к нарушениям деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способствует развитию артериальной гипертензии и других ССЗ. Побочное действие отмечено для позитивной и негативной

симптоматики. Когнитивный дефицит, свойственный пациентам, может приводить к ведению нездорового образа жизни, что выражается в пристрастии к вредным привычкам, нерациональному и избыточному питанию, сниженной двигательной активности.

2. Возможное единство наследственности шизофрении и метаболических нарушений. Установить присутствие взаимозависимости позволяют полученные результаты о значительной наследственной отягощенности по расстройствам обменных процессов у пациентов с шизофренией [Матрынихин И. А., 2009].

3. Прием антипсихотиков. Установлено, что серьезными побочными эффектами являются различные метаболические нарушения: нарушение липидного и углеводного обменов, набор веса, гипертензия и т.д. Метаболические нарушения могут развиваться в течении первых шести месяцев после начала терапии [Кибитов А. О., 2018].

1.3.1 Антипсихотическая терапия как фактор риска метаболического синдрома

Основной способ лечения шизофрении – это использование антипсихотиков (АП). В психиатрической практике используется широкий круг антипсихотических препаратов, которые делят на 2 основные группы: типичные АП и атипичные АП. Типичные антипсихотики являются агонистами рецепторов дофамина (преимущественно D2-типа), что приводит к снижению передачи нервных импульсов в тех системах мозга, где основным сигнальной молекулой является дофамин. Также при применении типичных АП отмечена большая выраженность развития экстрапирамидальных нарушений у пациентов. Атипичные АП характеризуются меньшим сродством к дофаминовым рецепторам, а также наличием мультирецепторного профиля связывания (сродства к рецепторам других типов) [Кибитов А. О., 2018].

Поскольку шизофрения является тяжелым и хроническим заболеванием, антипсихотическая терапия может продолжаться на протяжении всей жизни пациента [Pjaj S. et al., 2018]. На сегодняшний день установлено, что многие антипсихотики оказывают негативное влияние на все компоненты МС [Денисов Е. М., 2011]. Наиболее выраженное побочное действие показано для атипичных антипсихотиков. Длительное лечение антипсихотическими препаратами может увеличить риск развития диабета, гипертонии и гиперлипидемии [Rojo L. E. et al., 2015].

Атипичные антипсихотики (АП), или антипсихотики второй генерации (АВГ) – лекарственные средства, используемые в терапии психических расстройств. Атипичные АП были изобретены позже типичных (60–90-е гг. XX), однако быстро завоевали

популярность в связи со своей эффективностью действия. В 1958 году работники швейцарской фармацевтической компании «Wander», в процессе создания нового антидепрессанта синтезировали молекулу клозапина. Первые испытания нового препарата не показали его эффективности в лечении психических нарушений, однако позже повторные исследования опровергли данное представление. В 1968 году проведение многоплановых исследований клозапина научными коллективами Швейцарии, Германии и Австрии окончательно подтвердило эффективность препарата при лечении шизофрении, с низким риском развития неврологических расстройств [Данилов Д. С., 2017].

Вторым важным атипичным АП в истории развития антипсихотической практики, является сульпирид. Данное вещество было синтезировано спустя 10 лет после появления клозапина, сотрудниками фармацевтической компании «Delagrang» во Франции. Применение сульпирида также, как клозапина, редко приводило к возникновению неврологических нарушений, и он был эффективен в отношении терапии психических расстройств [Данилов Д. С., 2017].

Установление путей фармакологического действия сульпирида и клозапина ознаменовало появление исследований по поиску антипсихотиков с сульпиридоподобными и клозапиноподобными свойствами. Так в клиническую практику были введены такие производные сульпирида как левосульпирид, амисульприд, тиаприд, сультоприд, немонаприд. Несмотря на общую производную каждый препарат в группе сульпирида характеризуется специфичностью действия в отношении неврологических, психических и соматических нарушений. На сегодняшний день в России в клинической практике используются три антипсихотика группы сульпирида: сам сульпирид, амисульприд и тиаприд [Данилов Д. С., 2017]. Клозапиноподобные препараты, по результатам исследований, демонстрируют высокую эффективность в отношении позитивной и негативной симптоматики, по сравнению с типичными антипсихотиками [Данилов Д. С., 2017].

Основной отличительной чертой атипичных АП, помимо высокой терапевтической эффективности, является низкая степень выраженности экстрапирамидальных нарушений. Экспериментальные исследования демонстрируют, что атипичность действия может быть связана с худшим проникновением через гематоэнцефалический барьер или менее выраженным влиянием на структуры ниграстриального тракта [Данилов Д. С., 2017].

После открытия дофаминовых рецепторов появились работы, демонстрирующие атипичность действия новых антипсихотиков. Оно проявляется в том, что наряду с блокировкой постсинаптических D2long-рецепторов, сульпиридоподобные антипсихотики способны блокировать пресинаптические D2short- и D3-рецепторы [Sokoloff P. et al., 1990].

Это, в свою очередь, приводит к повышению высвобождения дофамина в синаптическую щель, что проявляется в ослаблении депрессивных эпизодов и нормализации проявления негативной симптоматики [Данилов Д. С., 2017].

Фармакологическое действие клозапина и клозапиноподобных препаратов нашло свое отражение в серотонинергической гипотезе шизофрении. До обособления серотонинергической гипотезы была установлена связь концевых участков серотонинергических нейронов с дофаминергическими нейронами, расположенными в черной субстанции и вентральной области покрышки. Также было показано, что взаимодействие селективных блокаторов рецепторов серотонина (5HT-) приводит к усилению активности дофаминергических нейронов, что, в свою очередь, снижает интенсивность неврологических побочных эффектов, вызванных терапией типичными антипсихотиками.

АВГ применяются при лечении не только шизофрении, но и при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), биполярном аффективном расстройстве. Это возможно благодаря спектру их терапевтического действия и низкому уровню развития экстрапирамидальных расстройств [Кибитов А. О., 2018].

Существует несколько механизмов, в результате которых атипичные антипсихотики могут приводить к метаболическим нарушениям. Первой возможной причиной является то, что атипичные АП являются антагонистами некоторых рецепторов ЦНС. Лиганд, выступающий в качестве антагониста, как правило, блокирует, либо снижает связывание с рецептором агониста. При этом антагонист не должен (но может) приводить к каким-либо физиологическим эффектам при связывании с рецептором. Антагонистические свойства атипичных АП характерны в отношении рецепторов 5-HT_{2C} (серотонин), H₁ (гистамин), D₂ (дофамин) [Насырова Р. Ф. и др., 2017 ; Кибитов А. О., 2018]. Серотонин способствует синтезу проопиомеланокортина в дугообразном ядре гипоталамуса и усиливает чувство насыщения. Проопиомеланокортин является предшественником синтеза α -меланоцитостимулирующего гормона, который в свою очередь выступает в качестве лиганда MC₃- и MC₄-рецепторов [Насырова Р. Ф. и др., 2017].

В заднем отделе гипоталамуса расположено туберомамиллярное ядро, ответственное за синтез гистамина. Последний взаимодействует с гистаминовыми рецепторами, что приводит к активации адипоцитов (усиление процесса липолиза), снижает аппетит и усиливает термогенез [Насырова Р. Ф. и др., 2017]. Таким образом в результате разобщения этого взаимодействия атипичными АП, нарушаются процессы в механизмах голода-насыщения.

Важным регулятором углеводного обмена является лептин. Получены сведения, что прием антипсихотиков приводит к лептинорезистентности в гипоталамусе. Такой вариант возможен, при увеличении секреции лептина в отсутствии снижения потребления пищи [Кибитов А. О., 2018].

Показано, что расстройство в регуляции пищевого поведения и процессах метаболизма происходит через адренорецепторы и белки, взаимодействующие со стеринным регуляторным элементом (SPERBs). Стеринный регуляторный элемент представляет собой транскрипционный фактор биосинтеза холестерина и триацилглицеридов в клетке. Его активация происходит под влиянием антипсихотиков как первой, так и второй генерации [Насырова Р. Ф. и др., 2017].

Одна из гипотез демонстрирует, что атипичные АП могут прямо влиять на развитие гипертензии, гиперлипидемии и диабета, без привязки к избыточной массе тела. Повышенная толерантность к инсулину или снижение его секреции может быть обусловлена также блокадой мускариновых холинергических рецепторов. Данный эффект характерен для атипичных АП [Насырова Р. Ф. и др., 2017].

Кроме нарушения углеводного обмена причинами хронического диабета и ожирения являются патологии в путях белкового и липидного обменов. Они характеризуются накоплением и повышенным содержанием хиломикронов и липопротеинов низкой плотности. Происходит постепенное изменение качества липидных фракций ЛПВП на ЛПНП, а также появление гликированных фракций ЛПНП и ЛПВП, что осложняет течение патологического процесса. Это приводит к невозможности клеточного захвата ЛПНП и их постоянной циркуляции в кровяном русле. Низкая концентрация ЛПВП обусловлена нарушением этерификации холестерина при участии летинохолестеролацилтрансферазы [Насырова Р. Ф. и др., 2017]. Отсутствие баланса в липопротеиновых фракциях приводит к формированию атеросклеротических бляшек, что в дальнейшем может привести к артериальной гипертензии.

А. О. Кибитов и Г. Э. Мазо в своей статье приводят несколько уровней риска развития МС при терапии атипичных АП:

1. *Уровень «группового риска».* В эту группу попадают пациенты, выделенные по формальным признакам, у которых метаболические эффекты атипичных АП выявлены чаще, чем у остальных. Некоторые формальные характеристики: пациенты в начале терапии с низким показателем индекса массы тела; ранее не получавшие атипичные АП в качестве лечения; молодые пациенты; женщины. Можно заключить, что отдельные группы людей характеризуются более выраженным общим уровнем подверженности метаболическим расстройствам при приеме атипичных АП.

2. *Уровень «фармакологического риска».* Этот уровень включает в себя оценку влияния внешних факторов, например учёт индивидуальных эффектов атипичных АП. Установлено, что различные типы атипичных АП в основном не различаются по эффективности и переносимости пациентами, и выделить «идеальный антипсихотик» невозможно. Известно, также, что рост массы тела и метаболические нарушения характерны в той, или иной степени, для всех антипсихотиков (а также для некоторых антидепрессантов и нормотимиков). Большинство исследований, проведенных конкретно в отношении атипичных АП, в основном являются сравнительными по типу «head-to-head» (препарат к препарату). Для оценки истинного риска необходимо проведение исследований с участием плацебо-групп, с фиксацией влияния прочих факторов, что не представляется возможным по многим причинам.

3. *Уровень «генетического риска».* Он включает в себя возможную межиндивидуальную вариабельность пациентов на генетическом уровне, без учета типа атипичного АП, доз препарата и продолжительности терапии. Генетические различия, находясь в основе ответа пациента на терапию, могут обуславливать вариации в путях фармакокинетики препарата, а также в системах, отвечающих за развитие побочных эффектов. Известно, что для ряда заболеваний определены гены-кандидаты, или гены риска развития этого заболевания. Изучение шизофрении в сочетании с МС привело к выявлению таких генов-кандидатов: ген, ассоциированный с ожирением (*FTO*), гены лептина и его рецептора (*LEP*, *LEPR*), ген, отвечающий за кодирование фермента метилентетрафолатредуктазы (*MTHFR*), ген рецептора серотонина типа 2C (*5HTR2C*).

Однако развитие метаболического синдрома среди больных шизофренией не может быть объяснено исключительно приемом антипсихотиков [Nayerifard R. et al., 2017]. Об этом свидетельствуют результаты исследований, проведенные Г. Модсли во второй половине XX века до разработки нейролептических препаратов. В них показана связь между развитием диабета и шизофренией [Maudsley H., 1979]. Более поздние работы различных научных коллективов демонстрируют повышенное распределение висцерального жира, нарушение толерантности к глюкозе и высокую резистентность к инсулину у пациентов с шизофренией, не принимавших антипсихотики [Venkatasubramanian G. et al., 2007 ; Fernandez-Egea E. et al., 2008]. В некоторых исследованиях отмечается распространенность диабета 2 типа у родителей лиц с неаффективным психозом, а также повышенная непереносимость глюкозы у братьев и сестер пациентов с шизофренией [Fernandez-Egea E. et al., 2008]. Это позволяет предположить, что наследственные факторы (генетические и эпигенетические) могут

способствовать увеличению распространенности метаболического синдрома среди пациентов с психическими заболеваниями [Malan-Müller S. et al., 2016].

1.4 Участие рецепторных систем в развитии метаболического синдрома

Высокая вариабельность ответных реакций на попадание в организм ксенобиотиков, обусловило развитие такой области науки как фармакогенетика. Фармакогенетика изучает причины врожденных различий индивидуальных реакций на применение лекарственных препаратов. Поскольку все типы антипсихотических препаратов имеют выраженные побочные эффекты, при терапии важной задачей является соблюдение разумного баланса между эффективностью лекарственных средств и тяжестью побочных явлений. В значительной степени гетерогенность реакций обусловлена вариабельностью на генетическом уровне [Минутко В. Л., 2017].

Ряд рецепторов, ассоциированных с G-белками (в основном рецепторы серотонина, дофамина, норадреналина), являются мишенями антипсихотиков, что обуславливает их изучение с точки зрения развития побочных эффектов у пациентов с психическими расстройствами. Выделяют 3 компонента, приводящих к метаболическому синдрому при лечении антипсихотиками: поведенческая, гипоталамо-эндокринная, периферическая регуляции [Ballon J. S. et al., 2014]. Серотонинергическая нейротрансмиссия, вероятно, принимает участие во всех трех процессах, а также в патофизиологии шизофрении. Серотонинергическая нейротрансмиссия также играет ключевую роль в борьбе с ожирением через церебральные и периферические механизмы [Paderina D. Z. et al., 2021].

1.4.1 Гены рецепторов серотонина

HTR1A

Многочисленные исследования демонстрируют важную роль системы серотонина в развитии нервно-психических расстройств, таких как эпилепсия, шизофрения и депрессия. При этих заболеваниях наблюдалось нарушение нейротрансмиссии серотонина (5-HT). Среди подтипов рецепторов серотонина рецептор 5-HT_{1A} привлекает наибольшее внимание, так как для него характерно широкое распространение в организме и высокая концентрация в головном мозге [Wu X. et al., 2018].

Ген *HTR1A* в геноме человека локализован в длинном плече хромосомы 5 (12q.3). Кроме человека ген широко распространен у других организмов. Ген *HTR1A* имеет ряд альтернативных названий: *G-21*, *5HT1A*, *PFMCD*, *5-HT1O*, *5-HT-1A*, *ADRBRL1*, *ADRB2RL1* (*HTR1A* 5-hydroxytryptamine receptor 1A).

HTR1A кодирует рецептор, связанный с G-белком, и принадлежит к подсемейству рецепторов 5-гидрокситриптамина. Белковый продукт состоит из 422 аминокислотных остатков, включает 7 трансмембранных доменов и 7 доменов по типу альфа-спирали. Основным лигандом рецептора *HTR1A* является серотонин, однако возможно взаимодействие с другими молекулами (например, лекарственными средствами). Взаимодействие с лигандами опосредует изменение конформации рецептора, которое индуцирует передачу сигналов через G-белки, что приводит к активации альтернативных сигнальных путей [Stiedl O. et al., 2015]

Рецептор *HTR1A* один из наиболее распространенных серотониновых рецепторов в организме человека. В ЦНС рецептор локализуется в клетках коры, гиппокампа, ядер шва, миндалины, меньшее число обнаружено в клетках таламуса и базальных ганглиях [Renner U. et al., 2012].

Нейрональные рецепторы могут находиться на теле клетки, отростках или мембранах синапсов. В зависимости от расположения на мембранах синапса выделяют пресинаптические и постсинаптические рецепторы. Пресинаптические рецепторы встречаются в дорсальном и срединном ядрах шва. Наибольшая плотность постсинаптических рецепторов *HTR1A* обнаружена в лимбической системе [Stiedl O. et al., 2015]. Расположение рецепторов на мембране определяет их функциональные особенности. На пресинаптической мембране и теле нейрона *HTR1A* выступает как ауторецептор. Повышенная экспрессия данного типа рецепторов уменьшает нейротрансмиссию. Располагаясь на постсинаптической мембране, функционируют как гетерорецепторы [Stiedl O. et al., 2015].

Ранние исследования показали, что определенные области мозга, такие как префронтальная кора и червь мозжечка у пациентов с шизофренией, характеризуются аномальным количеством 5-HT_{1A} рецептора [Bantick R. A., 2001]. Это обуславливает изучение *HTR1A* в патогенезе шизофрении. Данная гипотеза подтверждается рядом исследований. В частности, на препаратах срезов мозга больных шизофренией обнаружена повышенная концентрация рецепторов *HTR1A* в коре лобной доли. В ряде популяционных работ показана ассоциация вариантов полиморфного гена *HTR1A* с заболеваниями, в частности для rs878567 и rs6294 в популяции китайцев хань, японской, а также в американской выборке для rs6294 [Zhou X. et al., 2012 ; Lin H. et al., 2015].

Предполагается, что присутствие ряда однонуклеотидных полиморфизмов может быть связано с эффектами, вызванными применением лекарственных средств. По данным исследований известно, что при лечении антипсихотиками пациентов с аллелем rs6295 наблюдается улучшение памяти, внимания, снижение проявления негативных симптомов.

Кроме rs6295 с эффектами терапии также могут быть связаны варианты rs878567 и rs1423691 [Takekita Y. et al., 2015].

Немногочисленность работ по связи серотониновой системы с метаболическими нарушениями обуславливают актуальность исследований в этой области. Асад с сотрудниками установили экспрессию мРНК гена *HTR1A* в островках поджелудочной железы человека. Исследование, проведенное на грызунах *in vitro* показало, что серотонин ингибирует секрецию инсулина. Системная активация *HTR1A* суматриптаном у людей также оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина. Таким образом, можно предположить, что разные генетические варианты *HTR1A* могут быть вовлечены в развитие сахарного диабета [Asad S. et al., 2012].

HTR2A

Ген, кодирующий одноименный рецептор, расположен в длинном плече хромосомы 13 (14q.2). *HTR2A* широко распространен среди позвоночных и некоторых беспозвоночных организмов. Белковый продукт состоит из 471 аминокислотного остатка и представляет собой рецептор, связанный с G-белком. При связывании лиганда происходит изменение конформации рецептора, которое запускает каскады реакций. Рецепторы серотонина 5-*HT2A* концентрируются главным образом в неокортексе, хвостом и прилежащем ядрах, гиппокампе, сосудистых и не сосудистых клетках гладкомышечной мускулатуры [Ruble C. L. et al., 2016].

С точки зрения физиологии – рецептор 5-*HT2A* включен в формирование поведенческих актов и различные когнитивные процессы (память, обучение), вазоконстрикцию, вазодилатацию, терморегуляцию, агрегацию тромбоцитов, сокращение и расслабление гладкой мускулатуры [Ruble C. L. et al., 2016].

Серотонин и рецептор 5-*HT2A* вовлечены в множество физиологических процессов, как нормальных, так и патологических. В частности, установлена связь между развитием заболеваний и некоторыми вариантами полиморфного гена 5-*HT2A*. В ранних исследованиях была продемонстрирована, что генетические варианты *HTR2A* могут быть связаны с гипертонией и абдоминальным ожирением [Liolitsa D. et al., 2001; Rosmond R., 2002]. Однако в исследованиях типа случай-контроль в китайской и японской популяциях ассоциация не была установлена. В исследовании 2020 года найдена ассоциация вариантов полиморфного гена *HTR2A* rs4942578 и rs4941573 с развитием артериальной гипертензии [Choi J. R., 2020].

Халдер с сотрудниками показали, что вариации в последовательности гена 5-*HT2A* связаны с развитием метаболического синдрома в европейской выборке [Halder I. et al.,

2007]. Существует множество доказательств участия серотонина и серотонинергической нейротрансмиссии в регуляции сердечно-сосудистой системы и метаболизма. В зависимости от места выделения, концентрации, времени наблюдения и ряда других факторов, серотонин способен вызывать как сужение сосудов и повышение АД, соответственно, так и расширение сосудов и снижение АД [Halder I. et al., 2007]. Также нарушение регуляции серотонина – один из механизмов, влияющий на пищевое поведение [Steiger H., 2004].

HTR3A

Рецептор серотонина 3 типа (5-HT₃) принимает участие в процессах нервной системы, связанных с познанием и эмоциями. Установлено, что различные варианты рецепторов 5-HT₃ вовлечены в патофизиологию биполярного аффективного расстройства, шизофрении и расстройства пищевого поведения [Niesler B., 2011]. Исследования показывают, что антагонисты рецепторов оказывают положительный эффект при терапии различных психических расстройств.

Рецептор 5-HT₃ единственный из семейства рецепторов серотонина, который не опосредует передачу сигнала через G-белки, а представляет собой лиганд-зависимый катионный канал. Функциональный рецептор состоит из пяти субъединиц различного состава. У человека субъединицы 5-HT₃ кодируются пятью генами: *HTR3A–E*. Наиболее изученными и описанными являются субъединицы 5-HT_{3A} и 5-HT_{3B}. Исследования *in vitro* показали, что только субъединица 5-HT_{3A} способна к образованию функционального гомопентамерного рецептора, тогда как другим субъединицам, для построения комплекса, необходимо присутствие 5-HT_{3A}. В ЦНС *HTR3A* экспрессируется в коре головного мозга, миндалевидном теле, гиппокампе, хвостатом теле и таламусе [Hammer C. et al., 2012].

1.4.2 Ген рецептора дофамина 2 типа (*DRD2*)

Дофамин представляет собой гормон и нейромедиатор, принимающий участие в различных процессах организма. Дофамин принимает непосредственное участие в регуляции энергетического баланса. Также нейротрансмиссия дофамина влияет на метаболизм глюкозы и липидов [de Leeuw van Weenen J. E. et al., 2011]. Исследования демонстрируют роль гена рецептора дофамина 2 типа (*DRD2*) в развитии шизофрении, однако участие данного рецептора в развитии метаболического синдрома у пациентов с шизофренией остается малоизученным.

Выделяют два основных подсемейства рецепторов: D1 и D2-подобные рецепторы. Подсемейства включают пять различных рецепторов дофамина, выделенных на основе их фармакологических и биохимических свойств. Подсемейство D1 включает D1 и D5R, подсемейство D2 – D2-, D3-, D4R. Рецепторы подсемейства D1 связаны в цитоплазматической части со стимулирующим G-белком, подтип D2 – в ингибирующими белками Gi/Go. Активация дофаминовых рецепторов D2 (DRD2), D3 или D4, входящих в семейство D2, ингибирует фермент аденилилциклазу. Активация рецепторов, принадлежащих к семейству D1 (DRD1 и DRD5), стимулирует аденилатциклазу [de Leeuw van Weenen J. E. et al., 2011]. Рецепторы дофамина второго типа кодируются геном *DRD2*. Ген локализован в хромосоме 11, в положении q23.2. Альтернативный сплайсинг гена *D2R* приводит к формированию длинной (D2L) и короткой (D2S) изоформы [Garcia-Tornadu I. et al., 2010].

В тканях мозга D2R-рецепторы экспрессируются преимущественно в прилежащем ядре, базальных ганглиях и клетках префронтальной коры, принимая участие в контроле двигательной активности. В головном мозге экспрессируется как длинная, так и короткая изоформа рецептора. Кроме головного мозга D2R экспрессируется в клетках почек, сетчатки глаза, поджелудочной железы и т. д. [Garcia-Tornadu I. et al., 2010].

Участие дофамина и его рецепторов в регуляции энергетического баланса, липидного обмена, влиянии на продукцию инсулина продемонстрировано в экспериментах с лабораторными животными. Показано, что генно-инженерные мыши с дефицитом дофамина погибают от голода, если L-DOPA, предшественник дофамина, не предоставляется ежедневно. Высвобождение дофамина в ответ на кормление, наоборот, вызывает чувство насыщения и «вознаграждения». Наблюдается изменение дофаминергического сигналинга у инсулинрезистентных и страдающих ожирением животных [Garcia-Tornadu I. et al., 2010]. Для животных с ожирением характерна высокая продукция дофамина в нескольких ядрах гипоталамуса (при базальной и вызванной кормлением секреции), в то время как экспрессия D2R рецепторов снижена [Pijl H., 2003].

Модуляция активности DRD2 значительно влияет на гомеостаз энергии в организме человека и животных. Препараты, блокирующие рецепторы дофамина 2 типа, вызывают повышение аппетита и, соответственно, увеличение веса у лабораторных животных и человека. Напротив, применение препаратов агонистов рецепторов приводят к снижению массы тела, увеличению расхода энергии и улучшению гликемического контроля у животных и людей с ожирением [Garcia-Tornadu I. et al., 2010].

1.4.3 Гены рецепторов мелатонина

Мелатонин – важный регуляторный гормон эпифиза, обнаруженный у разных групп организмов (бактерии, грибы, растения и животные) [Imenshahidi M., 2019]. Превращение предшественника мелатонина L-триптофана осуществляется с помощью ферментов арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (AA-NAT; ключевой регуляторный фермент) и гидроксиндол-O-метилтрансферазы [Коненков В. И. и др., 2013]. За сутки в организме взрослого человека синтезируется ~30 мкг мелатонина, с увеличением концентрации гормона в ночные часы (в более чем 20 раз, по сравнению с утренней секрецией) [Коненков В. И. и др., 2013].

Изначально считалось, что продукция мелатонина ограничивается эпифизом. Однако полное удаление эпифиза не привело к полному выведению мелатонина из организма, с поддержанием около 20% от нормального уровня мелатонина в сыворотке и моче [Imenshahidi M., 2019]. Продукция мелатонина зафиксирована в клетках сетчатки глаза, желудочно-кишечного тракта, тимуса, надпочечников, поджелудочной железы и т.д. Кроме того, отмечена секреция в клетках, имеющих отношение к иммунной системе (лейкоциты, эозинофилы) [Коненков В. И. и др., 2013]. Однако мелатонин, вырабатываемый за пределами эпифиза, обычно не достигает кровотока и, следовательно, не проявляет системных эффектов [Imenshahidi M., 2019].

Гормон мелатонин регулирует цикл сна, обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, участвует в метаболизме глюкозы и липидов. Данные литературы демонстрируют участие мелатонина в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение уровня мелатонина и его основного метаболита, 6-сульфатоксимелатонина, зарегистрировано при таких сердечно-сосудистых патологиях, как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность [Mukherjee D. et al., 2012 ; Baker J., 2018 ; Imenshahidi M., 2019]. Также нарушение в секреции мелатонина, которая наблюдается при ночной работе, старении, нарушениях цикла сон-бодрствование, приводит к непереносимости глюкозы и инсулинорезистентности, что отражается на состоянии здоровья [Imenshahidi M., 2019].

Мелатонин, взаимодействуя с ядерными и мембранными рецепторами, запускает ряд каскадов реакций в клетке. Обнаружено несколько групп рецепторов клетки, с которыми взаимодействуют молекулы мелатонина – рецепторы плазматической мембраны MT1 (ген *MTNR1A*), MT2 (ген *MTNR1B*), MT3 (цитоплазматический рецептор), рецепторы ядерной мембраны NR1F1 и NR1F2 или ROR/RZR [Рапопорт С. И., 2013]. Обнаружение рецепторов MT2 в сетчатке глаза и разных отделах мозга позволяют предположить, что

данный тип рецепторов является основным в установлении и поддержании циркадных ритмов [Коненков В. И. и др., 2013].

Ген *MTNR1A*, кодирующий одну из форм рецептора мелатонина, расположен на хромосоме 4 в позиции q35.2, несет в своем составе 3 экзона. Ген *MTNR1B* расположен в хромосоме 11 в позиции q14.3, несет 4 экзона.

Инсулин и мелатонин имеют определенную зависимость между друг другом и характеризуются различием в суточной секреции. Функция инсулина, контроль метаболических реакций после приема пищи, не реализуется в ночное время суток, что выражается в сниженном уровне инсулина в крови. Секреция мелатонина имеет обратную зависимость. Мелатонин обуславливает синхронизацию протекания метаболических процессов с ночным периодом и может опосредовать тормозящее действие на секрецию инсулина [Коненков В. И. и др., 2013]. Однако эксперименты в условиях организма демонстрируют неоднозначность взаимоотношений инсулина и мелатонина. Показано, что в перфузируемых островках мелатонин опосредует секрецию инсулина и глюкагона. Тормозящее действие мелатонина на секрецию инсулина осуществляется через ингибирование цАМФ- и цГМФ-зависимых путей, стимулирующее связано с G(q)-протеинами, фосфолипазой C и IP [Коненков В. И. и др., 2013].

Установлена связь между мелатонином и развитием некоторых компонентов метаболического синдрома, а также сопутствующих заболеваний. У пациентов с диабетом уровни мелатонина ниже, чем у здоровых людей, и наблюдается функциональное взаимодействие между инсулином и мелатонином [Imenshahidi M., 2019]. В литературе показана связь между нарушениями сна и повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа и снижением толерантности к глюкозе. Исследования, проведенные на животных, демонстрируют благотворное влияние экзогенного мелатонина на инсулинорезистентность, гомеостаз глюкозы и секрецию инсулина.

Получены результаты, демонстрирующие положительное влияние мелатонина на дислипидемию. Положительные тенденции показаны в исследованиях на животных. У крыс с гиперхолестеринемией низкая (1 мг/кг/день) и высокая (10 мг/кг/день) дозы мелатонина снижала общий холестерин, концентрацию ЛПНП, окисленные ЛПНП [Imenshahidi M., 2019]. Введение мелатонина (25 мкг/мл) крысам с ожирением в течение 9 недель снижало прибавку в весе, а также уровни триглицеридов и холестерина с 3-й недели. Также имеется несколько клинических исследований по связи мелатонина с липидным профилем. В исследовании с участием пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени прием мелатонина (5 мг; 2 раза в день) в течение 14 месяцев значительно снижал уровень холестерина ЛПНП и триглицеридов [Celinski K. et al., 2014]. Основой

положительного действия экзогенного мелатонина исследователи считают антиоксидантное действие гормона. Также мелатонин регулирует активность макрофагов секретию цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-2 и IL-6, влияющих на метаболизм холестерина [Imenshahidi M., 2019].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и материалы исследования

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека (*Homo sapiens*) в качестве субъекта (с изменениями, внесенными на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, в октябре 2013 г.). Материал для исследования был получен с соблюдением процедуры информированного согласия. В исследование включено 475 (пациенты с шизофренией и МС – 126; пациенты с шизофренией без МС – 349) пациентов Сибирского региона, с диагнозом шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ–10, с метаболическим синдромом и без него. Группой сравнения выступают пациенты с шизофренией, у которых не диагностирован метаболический синдром.

В качестве материала для исследования была использована ДНК пациентов, выделенная из клеток периферической крови.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Выделение ДНК

ДНК выделяли по протоколу фенол-хлороформного микрометода из лейкоцитов цельной периферической крови пациентов. Обязательным условием проведения анализа являлась предварительная заморозка крови.

Для экстракции ДНК использовали заранее приготовленные растворы: SLR (10 мл 2М TRIS (pH 7,6), 10 мл 1М MgCl₂, 6,6 мл 3М NaCl, доведение дистиллированной H₂O до 2 литров) и SLB (10 мл 2М TRIS (pH 7,6), 50 мл 0,4 EDTA (pH 8), 34 мл 3М NaCl, доведение дистиллированной H₂O до 2 литров).

Кровь, объемом 0,5 мл, переносили в пробирки на 1,5 мл с добавлением 0,5 мл SLR. Центрифугировали смесь при +4°C 6 минут при 10 000 об/мин, после чего удаляли супернатант. Далее добавляли 1 мл SLR, осадок разбивали на вортексе. Центрифугировали при +4°C 3 минуты с 5000 об/мин. Для получения осадка необходимо повторить операции осаждения и центрифугирования 2–3 раза. К полученному осадку добавляли 400 мкл SLB, 40 мкл 10% SDS и 8 мкл протеиназы К. Аккуратно перемешивали, переворачиванием пробирки несколько раз. Инкубировали пробирки при 37°C 10,5 часов.

После инкубации очищали ДНК с помощью фенола, хлороформа и изоамилового спирта в соотношении 25/24/1 соответственно, с добавлением 200 мкл 6М NaCl. Процедура отчистки на данном этапе приводит к отделению ДНК от белков. Центрифугировали 15 минут при 10000 об/мин. После центрифугирования образуется интерфаза, состоящая из белков, которую важно не захватить при перенесении водной фазы в чистую пробирку. Водная фаза содержит в себе растворенную ДНК. К супернатанту добавляли 0,5 мл охлажденного 96% спирта, центрифугировали 5 мин при 10000 об/мин. Удаляли спирт и пересаживали ДНК 70% спиртом с последующим центрифугированием (30 секунд при 12000 об/мин). После удаления спирта подсушивали ДНК на воздухе до исчезновения запаха спирта. Растворяли ДНК в 100 мкл воды.

Полученные образцы хранят в морозильной камере при $t = -20^{\circ}\text{C}$. Из приготовленных проб готовят рабочий раствор ДНК с концентрацией 50–100 нг/мкл.

Концентрацию и качество выделенной ДНК определяли с помощью спектрофотометра марки Epoch (Biotek Instruments, Inc.), с использованием программного обеспечения v. 2.0 (Biotek Instruments, Inc.). Для определения примесей белка и иных органических соединений в растворе используют показатели A260/A280 и A260/A230. Чистая ДНК имеет соотношение A260/A280 порядка 1,8.

2.2.2 Генотипирование

Генотипирование по генам *DRD2*, *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR3A*, *MTNR1A*, *MTNR1B* проводили на приборе The MassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumables iPLEX Gold 384. Данный этап работы был выполнен сотрудниками лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики СО РАМН.

Работа метода масс-спектрометрии строится на измерении отношения между массой заряженных частиц вещества и их зарядом. Методом MALDI (matrix assisted laser desorption/ionisation) или матрично-активированной лазерной десорбция/ионизация ионизируют макромолекулы короткими лазерными импульсами, без их разрушения. Молекулы матрицы должны обладать способностью к активному поглощению фотонов. Таким образом над поверхностью образца образуется высокотемпературная плазма, содержащая молекулы матрицы и анализируемого соединения. Ионизация анализируемого вещества приводит к появлению отрицательных и положительных ионов, которые вытесняются высоким значением потенциала в анализатор. В последнем происходит

разделение частиц относительно времени их прохождения определенного расстояния – TOF (time of flight) [Степанов В. А., 2013].

Проведение генотипирования послужило предметом для статистической обработки следующих вариантов полиморфных генов: *DRD2* (rs1799732, rs4436578), *HTR1A* (rs878567, rs1423691), *HTR2A* (rs6314), *HTR3A* (rs1150226, rs2276302), *MTNR1A* (rs2375801, rs11721818, rs6553010), *MTNR1B* (rs3781637, rs10830963).

2.2.3 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS 20.0. Распределение частот генотипов по исследованным вариантам полиморфных генов проверяли на соответствие распределению Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для заключения относительно ассоциации выбранных маркеров с патологией также рассчитывались значение отношения шансов (OR, odds ratio) с указанием 95%–го доверительного интервала.

2.2.4 MDR-анализ

MDR-анализ или метод снижения размерности активно применяется в исследовательской практике в отношении мультифакторных заболеваний. Цель метода – моделирование межгенных и генно-средовых взаимодействий в наборах данных с категориальными независимыми переменными. Анализ позволяет определить взаимосвязи между генами и фенотипическим проявлением заболевания, что является важным условием для установления ключевых аспектов патогенеза.

MDR метод относят к непараметрическим. На первом этапе анализа исходные данные произвольно делятся, для перекрестной проверки, на две выборки: обучающую (9/10 данных) и тестовую (1/10 данных). Далее для каждой комбинации генотипов и аллелей обучающей выборки вычисляется параметр, отражающий число больных и здоровых индивидов с данной комбинацией. Исходя из величины параметра комбинации классифицируют на две категории: высокий и низкий риск. Таким образом происходит переход от n -мерного пространства единичных полиморфных вариантов к двумерному пространству, где одно измерение – уровень риска, второе – носительство определенной комбинации аллелей [Пономаренко И. В., 2019]. Из всех рассмотренных комбинаций

выбирают те, которым соответствует наименьшая ошибка классификации по тестовой и обучающей выборкам. Все операции повторяются, с новым разделением данных на выборки. В результате MDR-анализа определяются лучшие модели для 2n, 3n, 4n и т.д. комбинаций SNP, то есть модели, имеющие наибольший показатель согласованности (Cross Validation Consistency – CVC) и наименьшую ошибку предсказания модели. Модель считается валидированной, если ее согласованность 9/10 и более [Пономаренко И. В., 2019].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайнулин Ш. М. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы / Ш. М. Гайнулин, Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т. 3. – С. 77–79.
2. Голимбет В. Е. Геноархитектоника шизофрении // Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты. – 2017. – С. 175–163.
3. Данилов Д. С. Современный взгляд на историю атипичных антипсихотических средств // Неврология и психиатрия. – 2017. – №. 5. – С. 85–93.
4. Денисов Е. М. Метаболические расстройства у больных параноидной шизофренией // Журнал психиатрии и медицинской психологии – 2011. – Т. 26, №. 1. – С. 24–30.
5. Кибитов А. О. Комплексная модель управления рисками развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков / А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо // Психическое здоровье. – 2016. – №. 11. – С. 34–45.
6. Кибитов А. О. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск / А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – №. 1. – С. 90–100.
7. Лечение острого периода шизофрении / П. Фалкай, Т. Уборок, Д. Либерман [и др.] // Всемирный журнал биологической психиатрии. – 2005. – Т. 6, вып. 3. – С. 132–191.
8. Мартынихин И. А. Метаболический синдром у больных шизофренией: распространенность, факторы риска, меры профилактики: автореферат дис. на соискание ученой степени д-ра медицинских наук / И. А. Мартынихин. – СПб., 2009. – 25 с.
9. Мелатонин и метаболический синдром / С. И. Рапопорт, А. Ю. Молчанов, В. А. Голиченко [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 8–14.
10. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения / В. И. Коненков, В. В. Климонтов, С. В. Мичурина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 2. – С. 11–16.
11. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) / П. В. Алфимов, П. В. Рывкин, М. Я. Ладыженский [и др.] // Современная терапия психических расстройств – 2014. – С. 8–14.
12. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, вып. 5. – С. 757–764.

13. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект / Р. Ф. Насырова, М. Ю. Толмачев, Д. А. Сычев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, вып. 4. – С. 30–41.
14. Минутко. В. Л. Фармакогенетика антипсихотиков [Электронный ресурс] / 2017. – URL: <https://minutkoclinic.com/blog-doktora-minutko/farmakogenetika-antipsihotikov-0> (дата обращения: 22.01.2020).
15. Никитин Ю. П. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке / Ю. П. Никитин, М. И. Воевода, Г. И. Симонова // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 77–79.
16. Подвигин С. Н. К вопросу о причинах метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией // Вестник новых медицинских технологий – 2010. – Т. 17, вып. 2. – С. 142–143.
17. Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т.5. – №. 1. – С. 4–21.
18. Популяционно-генетическая структура и анализ распространенности генов-кандидатов ряда мультифакториальных заболеваний среди населения / М. И. Чурносков, Е. В. Некипелова, Т. С. Текунова [и др.] // Научные ведомости. – 2008. – Т. 46, вып. 6. – С. 34–39.
19. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О. П. Ротарь, Р. А. Либис, Е. Н. Исаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 2, вып. 94. – С. 55–62.
20. Смулевич А. Б. Шизофрения или группа эндогенных заболеваний? История и современность // Жур. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – № 8–1. – С. 4–12.
21. Степанов В. А. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом масс-спектрометрии MALDI-TOF: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека / В. А. Степанов, Е. А. Трифанова // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47. – №. 6. – С. 976–986.
22. A common polymorphism rs3781637 in MTNR1B is associated with type 2 diabetes and lipids levels in Han Chinese individuals / Y. Ling, X. Li, Q. Gu [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2011.

23. A genome-wide *Drosophila* RNAi screen identifies DYRK-family kinases as regulators of NFAT / Y. Gwack, S. Sharma, J. Nardone [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 441. – №7093. – P. 646–650.
24. A Genome-Wide Investigation of SNPs and CNVs in Schizophrenia / A. C. Need, D. Ge, M. E. Weale [et al.] // *PLoS Genet*. – 2009.
25. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia / S. Malan-Müller, S. Kilian, L. L. van den Heuvel [et al.] // *Schizophrenia Research*– 2016. – Vol. 170. – № 1. – P. 1–17.
26. Abou Ziki M. Metabolic Syndrome: Genetic Insights into Disease Pathogenesis / M. Abou Ziki, A. Mani // *Current Opinion in Lipidology*. – 2016. – Vol. 27. – №2. – P. 162–171.
27. Albert M. Emergency Department Visits Related to Schizophrenia Among Adults Aged 18–64: United States, 2009–2011 / M. Albert, L. McCaig // *U.S. department of health and human services*. – 2015. – № 215. – P. 1– 8.
28. Association Between Parental Income During Childhood and Risk of Schizophrenia Later in Life / C. Hakulinen, R. T. Webb, C. B. Pedersen [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77. – № 1. – P. 17–24.
29. Szöke A. Schizophrenia risk factors in exceptional achievers: a re-analysis of a 60-year-old database / A. Szöke, B. Pignon & F. Schürhoff // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1294.
30. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews / S. Ijaz, B. Bolea, S. Davies [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2018. – Vol. 18. – №. 1. – P. 1–13.
31. Association of melatonin & MTNR1B variants with type 2 diabetes in Gujarat population / R. Patel, N. Rathwa, S. Palit [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 103. – №3. – P. 429–434
32. Association study of the 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, T102C and essential hypertension / D. Liolitsa, J. F. Powell, M. Prince, [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2001. – Vol. 15. – №. 5. – P. 335–9.
33. Baker J. Role of melatonin in blood pressure regulation: an adjunct anti-hypertensive agent / J. Baker, K. Kimpinski // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2018. – Vol. 45. – P. 755–766.
34. Bantick R. A. The 5-HT1A receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? / R. A. Bantick, J. F. Deakin, P. M. Grasby // *Journal of Psychopharmacology*. – 2001. – Vol. 15. – №1. – P. 37–46.

35. Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci / S. Ripke, B. M. Neale, A. Corvin [et al.] // *Nature*. – 2014. – P. 421–427.
36. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study / J. Bobes, C. Arango, P. Aranda [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2007. – Vol. 90. – №. 1–3. – P. 162–173.
37. Characterization and functional analyses of the human HTR1A gene: 5' regulatory region modulates gene expression in vitro / X. Wu, F. L. Xu, M. Ding [et al.] // *BMC Genet.* – 2018. – 19:115
38. Choi J. R. Association between serotonin 2A receptor (HTR2A) genetic variations and risk of hypertension in a community-based cohort study / J. R. Choi, M. Jeon, S. B. Koh // *BMC Medical Genetics*. – 2020. – №21(5).
39. Common variants of HTR1A and SLC6A4 confer the increasing risk of Schizophrenia susceptibility: A population-based association and epistasis analysis / H. Lin, Y. Lei, B. Zhang [et al.] // *Neuropsychiatric Genetics*. – 2015. – Vol. 168. – №8. – 749–755.
40. Comparison of Metabolic Syndrome Prevalence in Patients with Schizophrenia and Bipolar I Disorder / R. Nayerifard, M. A. Bureng, A. Zahiroddin [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* – 2017. – Vol. 1. – № 11. – P. 411–416.
41. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. M. Grundy, H. B. Brewer, J. I. Cleeman [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24. – № 2. – P. 8–13.
42. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment / C. J. Hong, Y. J. Liou, Y. M. Bai [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2010. – Vol. 20. – №6. – P. 359–366
43. DYRK1A and DYRK3 promote cell survival through phosphorylation and activation of SIRT1 / X. Guo, J. G. Williams, T. T. Schug [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 103. – №1. – P. 21–28.
44. Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease–14 months follow up / K. Celinski, P. C. Konturek, M. Slomka [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2014. – Vol. 65. – №1. – P. 75–82
45. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – № 9260. – P. 905–910.

46. Ellis J. A. The MassARRAY® System for Targeted SNP Genotyping / J. A. Ellis, B. Ong // *Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – P. 621–626.
47. Evaluation of association of common variants in HTR1A and HTR5A with schizophrenia and executive function / F. Guan, H. Lin, G. Chen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016.
48. Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients / J. J. McCarthy, J. Meyer, D. J. Moliterno [et al.] // *Human Genetics*. – 2003. – Vol. 114. – №1. – P. 87–98.
49. Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz. – 2002. – Vol. 287. – P. 356–359.
50. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – № 1. – P. 13–27.
51. Geller J. L. An historical perspective on the role of state hospitals viewed from the “revolving door” // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – P. 1526–1533.
52. Genetic Polymorphisms of 5-HT Receptors and Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction in Patients with Schizophrenia / D. Z. Paderina, A. S. Boiko, I. V. Pozhidaev [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 181.
53. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology / A. E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 518. – №7538. – P. 197–206.
54. Genomic structure and expression of the human serotonin 2A receptor gene (HTR2A) locus: identification of novel HTR2A and antisense (HTR2A-AS1) exons / C. L. Ruble, R. M. Smith, J. Calley [et al.] // *BMC Genetics*. – 2016. – №16.
55. Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT7 differentially regulates receptor signalling and trafficking / U. Renner, A. Zeug, A. Woehler [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 2012. – Vol. 125. – №. 10. – P. 2486–2499.
56. HTR1A a Novel Type 1 Diabetes Susceptibility Gene on Chromosome 5p13-q13 / S. Asad, P. Nikamo, A. Gyllenberg [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 5.
57. HTR1A Gene Polymorphisms and 5-HT1A Receptor Partial Agonist Antipsychotics Efficacy in Schizophrenia / Y. Takekita, C. Fabbri, M. Kato [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35. – №3. – P. 220–227
58. HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis / Y. Takekita, C. Fabbri, M. Kato [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19. – №5.

59. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes research and clinical practice / K. Ogurtsova, J. D. da Rocha Fernandes, Y. Huang [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2017. – Vol. 128. – P. 40–50.
60. Imae M. Potential role of taurine in the prevention of diabetes and metabolic syndrome / M. Imae, T. Asano, S. Murakami // Amino Acids. – 2012. – Vol. 46. – P. 81–88.
61. Imenshahidi M. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review / M. Imenshahidi, G. Karimi, H. Hosseinzadeh // Journal of Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 393. – №4. – P. 521–536
62. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia / G. Venkatasubramanian, S. Chittiprol, N. Neelakantachar [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – № 10. – P. 1557–1560.
63. Iwaniak A. Peptides Derived from Foods as Supportive Diet Components in the Prevention of Metabolic Syndrome / A. Iwaniak, M. Darewicz, P. Minkiewicz // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2017. – Vol. 17. – P. 63–81.
64. Janja M. Genetic Susceptibility to Metabolic Syndrome // EJIFCC. – 2007. – Vol. 18. – №1. – P. 7–14.
65. Kay S. R. Reliability and Validity of the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenics / S. R. Kay, L. A. Opler, J. P. Lindenmayer // Psychiatry Research. – 2017. – P. 99–110.
66. Laursen T. M. Excess Early Mortality in Schizophrenia / T. M. Laursen, M. Nordentoft, P. B. Mortensen // Annual Review of Clinical Psychology. – 2014. – P. 425–448.
67. Leslie B. R. Metabolic Syndrome: Historical Perspectives // The American Journal of the Medical Sciences. – 2006. – Vol. 330. – №6. – P. 256–268.
68. Melatonin protects against isoproterenol-induced alterations in cardiac mitochondrial energy-metabolizing enzymes, apoptotic proteins, and assists in complete recovery from myocardial injury in rats / D. Mukherjee, A. K. Ghosh, A. Bandyopadhyay [et al.] // Journal of Pineal Research– 2012. – Vol. 53. – P. 166–179.
69. Metabolic syndrome and obesity among users of second-generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology / L. E. Rojo, P. A. Gaspar, H. Silva [et al.] // Pharmacological Research. – 2015. – P. 85–74.
70. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia / T. Heiskanen, L. Niskanen, R. Lyytikäinen [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P. 575–579.
71. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics / P. Sokoloff, B. Giros, M. P. Martres [et al.] // Nature. – 1990. – Vol. 347. – №. 6289. – P. 146–151.

72. Molecular pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications / J. S. Ballon, U. Pajvani, Z. Freyberg [et al.] // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 25. – № 11. – P. 593–600.
73. Motsinger A. A. Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene–gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studie / A. A. Motsinger, M. D. Ritchie // Human genomics. – 2006. – Vol. 2. – №. 5. – P. 318–328.
74. Mueser K. T. Schizophrenia / K. T. Mueser, S. R. McGurk // The Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2063–2072.
75. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution / D. Shungin, T. W. Winkler, D. C. Croteau-Chonka [et al.] // Nature. – 2015. – Vol. 518. – №7538. – P. 187–196.
76. New Insights into the Endocrine and Metabolic Roles of Dopamine D2 Receptors Gained from the *Drd2*^{-/-} Mouse / I. Garcia-Tornadu, M. I. Perez-Millan, V. Recouvreux [et al.] // Neuroendocrinology. – 2010. – Vol. 92. – P. 207–214.
77. Niesler B. 5-HT(3) receptors: potential of individual isoforms for personalised therapy // Current Opinion in Pharmacology. – 2011. – Vol. 11. – P. 81–86.
78. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations // Acta Diabetologica. – 2012. – Vol. 49. – P. 89–95.
79. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis / E. Fernandez-Egea, B. Miller, M. Bernardo, [et al.] // Schizophrenia Research. – 2008. – Vol. 98. – № 1–3. – P. 302–326.
80. Parental history of type 2 diabetes in patients with nonaffective psychosis / R. P. Wildman [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 168. – P. 1617–1624.
81. Peen J. Admission rates for schizophrenia in the Netherlands: an urban/rural comparison / J. Peen, J. Dekker // Acta. Psychiatrica Scandinavica – 1997. – Vol. 96. – P. 301–305.
82. Pharmacological Modulation of Dopamine Receptor D2-Mediated Transmission Alters the Metabolic Phenotype of Diet Induced Obese and Diet Resistant C57Bl6 Mice / J. E. de Leeuw van Weenen, E. T. Parlevliet, J. P. Schröder-van der Elst [et al.] // Journal of Diabetes Reseach. – 2011. – Vol. 2011. – P. 10.
83. PharmGKB summary: dopamine receptor D2 / H. Mi, P. D. Thomas, H. Z. Ring [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2011. – Vol. 21. – №6. – P. 350–356
84. Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a “thrifty” genotype underlying the metabolic syndrome? // European Journal of Pharmacology. – 2003. – Vol. 480. – № 1–3. – P. 125–131.

85. Pinto J. A. F. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia // *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. – 2018. – 26:e2983.
86. Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in India / S. Grover, M. Aggarwal, A. Dutt [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2012. – Vol. 200. – № 2-3. – P. 1035–1037.
87. Progress in Genetic Polymorphisms Related to Lipid Disturbances Induced by Atypical Antipsychotic Drugs / N. Li, T. Cao, X. Wu [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – №10. – P. 206–213.
88. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome / A. H. Kissebah, G. E. Sonnenberg, J. Myklebust [et al.] // *PNAS*. – 2000. – Vol. 97. – №26. – P. 14478–14483.
89. Rapid turnover of cell-cycle regulators found in Mirk/dyrk1B transfectants / D. Z. Ewton, K. Lee, X. Deng [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2003. – Vol. 103. – №1. – P. 21–28.
90. Relationship Between Genetic Polymorphisms in the HTR1A Gene and Paranoid Schizophrenia in a Northern Han Chinese Population / X. Zhou, M. Ding, C. Ding [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2012. – №49. – P. 625–631.
91. Replication of functional serotonin receptor type 3A and B variants in bipolar affective disorder: a European multicenter study / C. Hammer, S. Cichon, T. W. Mühleisen [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – P. 1–17.
92. Rosmond R. 5-HT_{2A} receptor gene promoter polymorphism in relation to abdominal obesity and cortisol / R. Rosmond, C. Bouchard, P. Bjorntorp // *J. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 10. – №7. – P. 585–9.
93. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // *Current Hypertension Reports*. – 2018. – Vol. 20. – №2. – P. 12–17.
94. Sarafidis P. A. The metabolic syndrome: a glance at its history / P. A. Sarafidis, P. M. Nilsson // *Journal of Hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – P. 621–626.
95. Serotonin Receptor 2A (HTR2A) Gene Polymorphisms Are Associated with Blood Pressure, Central Adiposity, and the Metabolic Syndrome / I. Halder, M. F. Muldoon, R. E. Ferrell [et al.] // *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. – 2007. – Vol. 5. – №4. – P. 323–330.
96. Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. – 2004. – Vol. 29. – P. 20–29.
97. Tandon R. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology / R. Tandon, M. S. Keshavan, H. A. Nasrallah. – 2008. – P. 1–18.

98. Terkelsen K. G. Measuring costs of schizophrenia: implications for the post-institutional era in the US / K. G. Terkelsen, A. Menikoff // *Pharmacoeconomics*. – 1995. – Vol. 8. – P. 199–222.
99. The combined effects of the 5-HTTLPR and HTR1A rs6295 polymorphisms modulate decision making in schizophrenia patients / H. Gu, C. Liu, M. Chen [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2013. – Vol. 12. № – 1. – P. 133–139.
100. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT7 and its interaction in emotional learning and memory / O. Stiedl, E. Pappa, A. Konradsson-Geuken [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2015. – Vol. 6. – №. 162. – P. 1–17.
101. Van Os J. The ecogenics of schizophrenia: a review / J. van Os, M. Marcelis // *Schizophrenia Research*. – 1998. – Vol. 32. – P. 127–135.

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: richard.nilson@mail.ru / ID: 6867675

Проверяющий: richard.nilson@mail.ru / ID: 6867675)

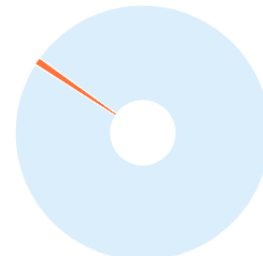
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - users.antiplagiat.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 9
Начало загрузки: 03.06.2021 05:18:05
Длительность загрузки: 00:00:00
Имя исходного файла: ВВЕДЕНИЕ.txt
Название документа: ВВЕДЕНИЕ.txt
Размер текста: 75 кБ
Символов в тексте: 76628
Слов в тексте: 9230
Число предложений: 647

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 03.06.2021 05:18:06
Длительность проверки: 00:00:01
Комментарии: не указано
Модули поиска: Интернет



ЗАИМСТВОВАНИЯ

0,54%

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0%

ЦИТИРОВАНИЯ

0%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

99,46%

Заимствования — доля всех найденных текстовых пересечений, за исключением тех, которые система отнесла к цитированиям, по отношению к общему объему документа.
Самоцитирования — доля фрагментов текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника, автором или соавтором которого является автор проверяемого документа, по отношению к общему объему документа.

Цитирования — доля текстовых пересечений, которые не являются авторскими, но система посчитала их использование корректным, по отношению к общему объему документа. Сюда относятся оформленные по ГОСТу цитаты; общеупотребительные выражения; фрагменты текста, найденные в источниках из коллекций нормативно-правовой документации.

Текстовое пересечение — фрагмент текста проверяемого документа, совпадающий или почти совпадающий с фрагментом текста источника.

Источник — документ, проиндексированный в системе и содержащийся в модуле поиска, по которому проводится проверка.

Оригинальность — доля фрагментов текста проверяемого документа, не обнаруженных ни в одном источнике, по которым шла проверка, по отношению к общему объему документа.

Заимствования, самоцитирования, цитирования и оригинальность являются отдельными показателями и в сумме дают 100%, что соответствует всему тексту проверяемого документа.

Обращаем Ваше внимание, что система находит текстовые пересечения проверяемого документа с проиндексированными в системе текстовыми источниками. При этом система является вспомогательным инструментом, определение корректности и правомерности заимствований или цитирований, а также авторства текстовых фрагментов проверяемого документа остается в компетенции проверяющего.

№	Доля в отчете	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Комментарии
[01]	0,42%	РСКРiСfCfPе в,– 4.1 (2/2) http://bekhterev.ru	22 Янв 2020	Интернет	
[02]	0,12%	Полный текст журнала (1/2) http://svpin.org	08 Мая 2018	Интернет	
[03]	0%	Текст диссертации http://mental-health.ru	12 Дек 2016	Интернет	Источник исключен. Причина: Маленький процент пересечения.

Руководителю ООП «Генетика»
магистратуры по направлению
06.04.01 Биология ТГУ д-ру
биол. наук, профессору В. Н.
Стегнию
магистранта II года обучения А.
А. Глуховой

СЛУЖЕБНАЯ ЗАПИСКА

Прошу разрешить размещение текста моей магистерской диссертации «Роль вариантов полиморфных генов рецепторов дофамина, серотонина и мелатонина в развитии метаболического синдрома при шизофрении», выполненной на базе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в лаборатории молекулярной генетики и биохимии под руководством научного сотрудника, доктора медицинских наук, профессора Светланы Александровны Ивановой и доцента кафедры генетики и клеточной биологии, кандидата биологических наук Светланы Васильевны Пулькиной, в электронной библиотеке (репозитории) ТГУ с изъятием следующих разделов, поскольку они содержат сведения, представляющие интеллектуальную собственность научно-исследовательского института: «Результаты и обсуждение», «Выводы».

10.06.2021


А. А. Глухова


В. Н. Стегний