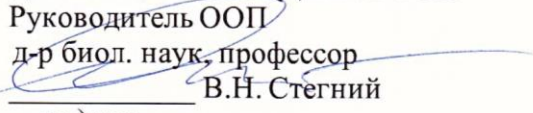


Министерство образования и науки Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства

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)

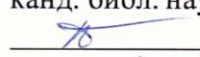
ВАРИАНТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ *AROE*, *FTO* И *NOS1AP* КАК
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С
ШИЗОФРЕНИЕЙ

По направлению подготовки 06.04.01 Биология
Направленность (профиль) «Генетика»

Борисова Лилия Алексеевна

Руководитель ВКР

канд. биол. наук, доцент

 С.В. Пулькина

подпись

« 10 » 06 2021

Руководитель

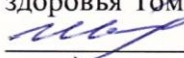
д-р мед. наук, профессор,

зав. лабораторией

молекулярной генетики и

биохимии НИИ психического

здоровья Томского НИМЦ

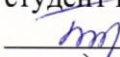
 С.А. Иванова

подпись

« _____ » _____ 2021 г.

Автор работы

студент группы № 011321

 Л.А. Борисова

подпись

« _____ » _____ 2021 г.

Томск – 2021

Аннотация

Тема магистерской диссертации: «Варианты полиморфных генов *ApoE*, *FTO* и *NOS1AP* – потенциальные маркеры метаболического синдрома у пациентов с шизофренией».

Шизофрения сложное психическое расстройство, которое часто сопровождается рядом осложнений, в частности заболеваниями. Метаболический синдром одно из потенциальных сопутствующих заболеваний, развивающихся на фоне шизофрении, влияет на течение основного расстройства, ухудшает качество и сокращает продолжительность жизни пациентов. Несмотря на наличие множества информации о симптомокомплексе, роль генов в патогенезе метаболического синдрома у пациентов с шизофренией остается невыясненной.

Данная магистерская диссертация направлена на поиск ассоциаций вариантов аллельных генов *ApoE*, *FTO* и *NOS1AP* с развитием метаболического синдрома в группе пациентов с шизофренией из психиатрических больниц Томска и Кемерово.

В качестве материала в работе использовали венозную кровь пациентов. ДНК из крови выделяли стандартным фенол–хлороформным методом. Генотипирование проводили методом мультиплексной ПЦР. Для сравнения частот вариантов полиморфных генов *ApoE*, *FTO* и *NOS1AP* использовали критерий χ^2 . Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Общий объем магистерской диссертации составляет 46 страниц, включает 5 таблиц, список используемой литературы состоит из 134 источников. Работа содержит: «Введение», «Литературный обзор», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» и «Источники литературы».

В результате исследования, обнаружено несколько ассоциаций вариантов аллельных генов *FTO* и *NOS1AP* с развитием метаболического синдрома в группе пациентов с шизофренией из психиатрических больниц Томска и Кемерово.

Практическая значимость исследования заключается в возможности использования данных вариантов аллельных генов, как биологические мишени для разработки и внедрения новых способов диагностики и лечения метаболического синдрома, в частности в создании препаратов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	5
1.1 Метаболический синдром: общая характеристика и история исследований.....	5
1.1.1 Общая характеристика метаболического синдрома.....	5
1.1.2 История исследований метаболического синдрома.....	9
1.1.3 Метаболический синдром при шизофрении.....	10
1.2 Гены–маркеры метаболического синдрома.....	13
1.2.1 Общая характеристика <i>FTO</i> , функции и роль в патогенезе некоторых заболеваний.....	15
1.2.2 Общая характеристика <i>ApoE</i> и роль в патогенезе ряда расстройств.....	19
1.2.3 Общая характеристика <i>NOS1AP</i> и роль в патогенезе ряда расстройств.....	24
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	27
2.1 Материал исследования.....	27
2.2 Методы исследования.....	27
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	29
ВЫВОДЫ.....	34
ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ.....	35

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – эндогенное прогрессивное психическое расстройство, которое характеризуется диссоциацией психических функций, приводящее к дефекту личности в эмоционально–волевой сфере и разнообразным психопатологическим расстройствам. По данным ВОЗ на 2019 год число больных шизофренией превышает 20 миллионов человек. Спецификой данного заболевания является гетерогенная симптоматика, сочетающая позитивные, негативные симптомы, когнитивные нарушения и расстройства поведения. Часто на фоне шизофрении образуются сопутствующие заболевания. К последним относят соматические, инфекционные нарушения и психические расстройства. Одним из возможных осложнений, возникающих на фоне шизофрении является метаболический синдром (ВОЗ [Электронный ресурс] // Главная страница / Информационные бюллетени / шизофрения.. Доступ. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>., 2019; Крук И. В. и др., 1995).

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, которые являются прогностическими для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета. Стоит отметить, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти у пациентов с шизофренией. Метаболический синдром объединяет ряд симптомов и аномальных признаков, среди которых основными являются центральное ожирение, увеличение артериального давления, дисбаланс в крови холестерина, триглицеридов и глюкозы (Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). [Электронный ресурс]. Доступ. URL: <http://psypharma.ru/ru/metabolicheskiy-sindrom-u-bolnyh-shizofreniey-obzor-literatury>; Беленков Ю. Н. и др., 2018).

Метаболический синдром может служить причиной возникновения хронических психических заболеваний. Однако есть обратная взаимосвязь: считается, что люди, с психическими расстройствами, в том числе и шизофренией, страдают метаболическим синдромом в 2–4 раза чаще остальных. Пациентов относят к группе риска по многим причинам, одной из которых является терапия антипсихотиками. Однако существуют факторы, независимые от специфики лечения и препаратов. Например, у пациентов не подверженных ранее лечению антипсихотиками диагностировались склонность к абдоминальному ожирению, нарушенная толерантность к глюкозе, повышенная инсулинорезистентность. Таким образом, данный синдром представляет собой многофакторное расстройство. Среди основных факторов выделяют – неправильный

образ жизни, генетическую предрасположенность и наличие вредных привычек (Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). [Электронный ресурс]. Доступ. URL: <http://psypharma.ru/ru/metabolicheskiy-sindrom-u-bolnyh-shizofreniey-obzor-literatury#>; Беленков Ю. Н. и др., 2018) .

На сегодняшний день, информация о роли генов в патогенезе МС у пациентов с шизофренией остается невыясненной. Считается, что варианты полиморфных генов могут обладать измененной функциональной активностью. Именно, поэтому является актуальным поиск ассоциации *ApoE*, *FTO*, *NOS1AP* с метаболическим синдромом в связи с функциональной активностью кодируемых белков в клетках и возможным участием в расстройствах, характерных для МС. Дисфункция любого из продуктов генов может вызывать нарушение метаболизма в клетках определенных веществ (липидов, углеводов, глюкозы, оксида азота и других), что, в свою очередь, может провоцировать различные симптомы характерные для метаболического синдрома (Harbron J. et al., 2014; Окрут И. Е. и др., 2015; Voiko A. S. et al., 2019).

Тема магистерской диссертации: Варианты полиморфных генов *ApoE*, *FTO* и *NOS1AP* – потенциальные маркеры метаболического синдрома у пациентов с шизофренией.

Цель: Исследование вариантов полиморфных генов *ApoE*, *FTO*, *NOS1AP* как маркеров метаболического синдрома у пациентов с шизофренией.

Задачи:

1. Выполнить ассоциативный анализ в отношении вариантов полиморфного гена *ApoE* с метаболическим синдромом в группе пациентов с шизофренией;
2. Провести поиск ассоциаций между вариантами аллельного гена *FTO* с метаболическим синдромом у пациентов с шизофренией;
3. Провести исследование ассоциаций вариантов полиморфного гена *NOS1AP* с метаболическим синдромом в группе пациентов с шизофренией;
4. Провести анализ многофакторного уменьшения размерности для оценки межгенных взаимодействий.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Метаболический синдром: общая характеристика и история исследований

1.1.1 Общая характеристика метаболического синдрома

На настоящий момент МС называют одной из главных медицинских проблем 21 века. Синдром затрагивает все возрастные группы. По данным международной федерации диабета (IDF) на 2015 год примерно 25 % людей страдают метаболическим синдромом. Показатель распространения в разных странах варьирует от 10 % до 84 %, в зависимости от региона, городской или сельской территорий, возраста, этнической принадлежности, пола исследуемых групп и т. д. Другими причинами могут служить разные подходы к статистической оценке и медицинской диагностике МС (Gao H. X. et al., 2016; Nolan P. B., 2017).

Метаболический синдром включает следующие симптомы и нарушения: увеличение артериального давления, инсулинорезистентность, центральное ожирение, ранний атеросклероз, подагру, гиперурикемию, дисбаланс белков в моче (микроальбуминурия), дисбаланс жиров, глюкозы, инсулина, андрогенов в крови и другие. Список постоянно варьирует и пополняется, что связано с активными исследованиями в данной области (ВНОК, 2010; Соснова Е. А., 2016).

По разным источникам нарушения делят на основные и дополнительные, часто составляющие приведенных групп отличаются. Общепризнанными основными нарушениями считают: абдоминальное ожирение (АО), гиперинсулинемию (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) (ВНОК, 2010; Соснова Е. А., 2016).

Абдоминальное или центральное ожирение это заболевание, которое характеризуется неравномерным распределением избыточного жира с преобладанием в области живота. Оно является основным фактором риска системного воспаления, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний. Отложение жира связано с адипозопатией – процесс образования дисфункциональных и увеличенных клеток жировой ткани. Такие адипоциты секретируют ряд биологически активных веществ, в частности лептин, грелин, адипонектин, интерлейкин-6, резистин, которые регулируют пищевое поведение и чувствительность тканей к инсулину. Нарушение метаболизма любого из приведенных веществ отражается на состоянии

аппетита человека, функциональной активности инсулина, глюкозном и липидном обмене (Adamczak M. et al., 2013; Paley C. A. et al., 2018; Saklayen M. G., 2018).

Кроме того, клетки жировой ткани при АО синтезируют провоспалительные белки – простогландины, цитокины, фактор некроза опухолей- α и другие, которые при дисбалансе способны провоцировать развитие диабета II типа, гиперлипидемию и сердечно-сосудистые заболевания. Другим встречающимся патологическим процессом, в висцеральной жировой ткани является гипоксия, возможной причиной которой считается снижение плотности капилляров и чрезмерный рост адипоцитов. При недостатке кислорода наблюдается повышенная экспрессия провоспалительных генов, что провоцирует воспаление. Также снижается экспрессия адипонектина, который в нормальных условиях связан с метаболизмом глюкозы и липидов (Adamczak M. et al., 2013; Paley C. A. et al., 2018; Saklayen M. G., 2018).

Вторым общепризнанным симптомом является инсулинорезистентность – патологическое состояние, при котором происходит нарушение метаболизма инсулина и наблюдается его повышенная концентрация в плазме крови, что сопровождается снижением утилизации глюкозы тканями организма. Признание ИР, как одного из основных нарушений при МС, связано с функциональной активностью инсулина, в частности, он вовлечен в углеводный, липидный и белковый обмены. Выделяют несколько механизмов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. Первый связан с мутацией гена, кодирующего инсулин, второй проявляется на стадии взаимодействия рецептора с гормоном и вызван либо снижением числа рецепторов, либо нарушением сродства к инсулину. На пострецепторном уровне инсулин, связанный с рецептором, через систему вторичных посредников осуществляет метаболические реакции, дисфункция посредников приводит к нарушению транспорта глюкозы, липидного и глюкозного обменов (Майоров А. Ю. и др., 2009; Метельская В. А., 2003).

Известно, что при АО могут запускаться метаболические нарушения, связанные с ИР. Существует и обратная зависимость, на фоне общей ИР в жировой ткани вырабатывается повышенное количество свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают через воротную вену в печень, где служат источником накопления триглицеридов. Последние вместе с аполипопротеином В способствуют синтезу липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), которые при избыточном попадании в кровь вызывают гиперлипидемию (ГЛП). Помимо перечисленного, СЖК запускают

глюконеогенез, в последствии дисбаланс глюкозы приводит к гипергликемии. Также СЖК путем ингибирования процессов связывания и деградации влияют на функциональную активность инсулина, что в итоге приводит к гиперинсулинемии (Paley С. А. et al., 2018; Майоров А. Ю. и др., 2009; Метельская В. А., 2003; Балаболкин М. И. и др., 2001).

В мышечных тканях, при ИР происходят нарушения процессов поступления и утилизации глюкозы. В свою очередь, при резистентности клеток печени наблюдается усиленный синтез глюкозы, распад и угнетение накопления гликогена. Таким образом, инсулинорезистентность может провоцировать комплекс различных метаболических нарушений (Метельская В. А., 2003).

Последним общепринятым симптомом является гиперинсулинемия. Дисбаланс инсулина запускает ряд механизмов, в частности активирует центральный отдел симпатической нервной системы, снижает тормозящее воздействие барорецепторов в сосудах, повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах, усиливает синтез эндотелиальными веществами сужающих сосуды – вазоконстрикторов. Данные процессы приводят к повышению артериального давления, что в будущем может перерасти в гипертонию (АГ) – один из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Метельская В. А., 2003; Никольская В. А. и др., 2014).

Таким образом, ГИ, ИР и АО совместно, в разных сочетаниях или отдельно, могут вызывать дополнительные симптомы. Любой из симптомов может стать ядром патогенеза заболевания. При неблагоприятном исходе МС без своевременного лечения приводит к развитию ССЗ и СД 2 типа. Стоит отметить, что не все компоненты метаболического синдрома встречаются у одного пациента, обычно проявление и комбинации нарушений зависят от средовых и генетических факторов. Кроме того не всегда известно, какой симптом является ядром расстройства, иными словами – с которого оно началось, что обусловлено индивидуальным течением каждого случая синдрома (Соснова Е. А., 2016; Метельская В. А., 2003).

Интересно, что в диагностике МС не существует единого подхода. Некоторые исследователи, например, относят сахарный диабет 2 типа к одному из нарушений симптомокомплекса. Так рабочая группа ВОЗ в 1999 году предложила критерии для постановки диагноза МС – наличие ИР, СД или нарушенной толерантности к глюкозе в сочетании с любым из дополнительных симптомов. В этом же году Европейская группа по изучению инсулинорезистентности опубликовала собственные критерии, в которых

среди симптомов отсутствует СД 2 типа, основными симптомами являются ИР или гиперинсулинемия, для постановки диагноза необходимо наличие основного и двух дополнительных нарушений. В последующие года разными организациями разрабатывались новые критерии диагностики, в частности Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) в 2003 году и Международной Федерацией сахарного диабета в 2005 году (Соснова Е. А., 2016; Майоров А. Ю. и др., 2009; Шляхто Е. В. и др., 2007).

В настоящее время во всем мире не существует общепринятой системы рекомендаций по диагностике метаболического синдрома. В России используют критерии, предложенные в 2013 году, экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Наличие у пациента основного симптома – абдоминального ожирения в комплексе с двумя любыми дополнительными нарушениями – АГ, повышенный уровень триглицеридов, дисбаланс уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, является основанием для диагностирования МС (ВНОК, 2010).

Разнообразие симптомов и клинических нарушений обуславливает наличие различных вариантов классификации метаболического синдрома, которые основаны на сочетании симптомов и учете возможных клинических последствий в виде заболеваний. Некоторые исследователи выделяют полный – комплекс АГ, дислипидемии, ожирения и инсулинонезависимого сахарного диабета и неполный МС, при котором отсутствует один из перечисленных компонентов. В. Н. Мамедов в руководстве по диагностике и лечению метаболического синдрома описывает классическую форму синдрома, которая характеризуется сочетанием ГИ, АГ, АО, гиперлипидемии, НТГ или СД 2 типа и три альтернативных: «европейский вариант МС» – комплекс симптомов без ожирения, вариант без НТГ, вариант без ожирения и НТГ (Соснова Е. А., 2016; Кравец Е. Б. и др., 2008).

Ряд ученых выделяют постменопаузальный МС, характеризующийся метаболическими и клиническими нарушениями, в частности дисбалансом половых гормонов, в период и после менопаузы. Многочисленные исследования, подтверждающие роль МС синдрома в развитие ССЗ привели к появлению термина «сердечно-сосудистый метаболический синдром» (Шишкин А. Н. и др., 2013; Баранова Е. И. и др., 2007).

Таким образом, метаболический синдром представляет собой сложное понятие, представление о котором с каждым годом расширяются и дополняются.

1.1.2 История исследований метаболического синдрома

Современная концепция МС складывалась на протяжении многих лет и прошла долгий эволюционный путь. О сочетании некоторых симптомов МС говорили еще в 17, 18, 19 веках. Однако впервые понятие «синдром» относительно комплекса нарушений: гипертензия, гипергликемия, и гиперурикемия, было применено в 20 веке шведским врачом Kylin. В это же время, советский врач-терапевт Г. Ф. Ланг обратил внимание на взаимосвязь гипертонии и ожирения, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1926 году А. М. Мясников и Д. М. Гротель говорили о часто встречающемся сочетании ожирения, гиперхолестеринемии, гиперурикемии. Вплоть до 1980 года ученые писали о комбинации разных симптомов под различными названиями, до того момента как М. Хенеферт и В. Леонхард ввели термин «Метаболический синдром» (Красильников А. В. и др., 2011; Волков В. П., 2017; Беленков Ю. Н. и др., 2018).

Однако некоторое время после вводились другие понятия. Так, например, в 1988 г. профессор G. Reaven на одной из лекций выдвинул гипотезу, в соответствии с которой резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия и ишемическая болезнь сердца (ИБС) служат проявлением патологического состояния, получившего название «синдром Х». В 1989 г. D. Kaplan для комплекса симптомов – ожирение, гипертония, нарушение толерантности к глюкозе и гипертриглицеридемии использовал термин «смертельный квартет» (Волков В. П., 2017; Красильников А. В. и др., 2011).

Согласно данным литературы МС имеет 7 синонимов. Более 20 ученых, внесших неоценимый вклад в развитие представлений о МС претендуют на место первооткрывателей данного синдрома. Однако основоположником учения о метаболическом синдроме считается G. Reaven, его работа «Роль инсулинорезистентности в человеческих болезнях» остается самой цитируемой (Беленков Ю. Н. и др., 2018).

Множество исследований привело к необходимости введения единого термина и классификации синдрома. В 1999 году название неоднократно пересматривали. На сегодняшний день наиболее популярными являются два названия: первое определила Всемирная организация здравоохранения – «Метаболический синдром», второе «Синдром

инсулинорезистентности» введено Американской национальной образовательной программой по холестерину (IDF, 2006; Беленков Ю. Н. и др, 2018).

1.1.3 Метаболический синдром при шизофрении

1.1.3.1 Общая характеристика шизофрении

Термин шизофрения, впервые введенный в 1911 году Эйгеном Блейлером, происходит от древнегреческого и означает: «schizo – разделяю, расщепляю и phren – ум, мысль», дословно – расщепление рассудка. Ученный считал основным признаком болезни схизис или нарушение единства психических процессов. Кроме названия, Э. Блейлер описал ряд характерных для данной болезни симптомов, которые стали основой современной симптоматики (Гаррабе Ж., 2000; Узлов Н. Д., 2009).

Клиническая картина шизофрении сочетает в себе ряд симптомов (продуктивные и негативные), также к данным проявлениям относят когнитивные расстройства и кататонические синдромы (Bolkan S. et al., 2016; Owen M. J. et al., 2016).

Продуктивные нарушения определяют искажение нормального восприятия, включают – бред, галлюцинации, расстройство мышления. Наличие положительных симптомов является предпосылкой для диагностики, поскольку чаще всего служат доминирующей характеристикой, обычно ассоциированной с шизофренией (Bolkan S. et al., 2016; Owen M. J. et al., 2016).

Тем не менее, у части пациентов также проявляются нарушения в ряде социальных, эмоциональных и когнитивных форм поведения. Эти симптомы классифицируются, как негативные и включают – снижение аффекта, безволие, аутизм, эмоциональное оскудение и т. д. (Bolkan S. et al., 2016).

Негативные симптомы могут переходить в хроническую форму. При неблагоприятном течении и без своевременной помощи у пациента может возникнуть шизофренический дефект (Жмуров В. А., 2012).

Соотношение и представленность вышеупомянутых симптомов в психическом состоянии больного зависят от прогрессивности и формы заболевания. На сегодняшний день выделяют девять форм шизофрении, диагностику которых проводят на основании критериев МКБ–10 (МКБ 10., 2018).

Распространенность данной болезни во всем мире варьирует, что обусловлено разными диагностическими подходами, особенностями учета пациентов, этно–культуральными, социальными факторами, воздействием окружающей среды и другими.

Однако обнаружено, что эпидемиология заболевания не зависит от степени развитости стран, отличие состоит в представленности тех или иных форм расстройства. Например, в развивающихся странах кататония встречается чаще, чем в развитых, а гебефрения – наоборот (Bhugra D., 2005).

1.1.3.2 Метаболический синдром и шизофрения

Шизофрения представляет собой сложное эндогенное расстройство, которое среди других психических заболеваний встречается реже. Однако, с каждым годом, число пациентов растет и на сегодняшний день, более 20 миллионов человек по всему миру страдает шизофренией (ВОЗ [Электронный ресурс] // Главная страница / Информационные бюллетени / шизофрения.. Доступ. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>., 2019).

Шизофрения служит причиной нарушения социально–трудовой адаптации и инвалидизации, что приводит к повышенному риску суицида, алкоголизма и наркомании среди пациентов. Кроме того, проблемы положения в обществе и здоровья приводят к сокращению продолжительности жизни и у лиц с шизофренией возрастает вероятность более ранней смерти в 2–2,5 раза по сравнению со здоровыми людьми (Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] // Главная страница/ Центр СМИ / Информационные бюллетени / шизофрения. ВОЗ, 2019. Доступ. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>, 2020).

Заболевание характеризуется специфической гетерогенной симптоматикой и часто сопровождается рядом осложнений, которые проявляются в виде сопутствующих синдромов и расстройств соматического, инфекционного или хронического характера (Green I. A. et al., 2003).

Одним из осложнений является метаболический синдром. Он представляет собой симптомокомплекс, который объединяет ряд нарушений и аномальных признаков, в частности: инсулинорезистентность, центральное ожирение, увеличение артериального давления, дисбаланс в крови холестерина, триглицеридов и глюкозы. Считается, что люди, с психическими расстройствами, в том числе и шизофренией, страдают метаболическим синдромом в 2–4 раза чаще остальных (Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). [Электронный ресурс]. Доступ. URL: <http://psypharma.ru/ru/metabolicheskiy-sindrom-u-bolnyh-shizofreniey-obzor-literatury#>; Волков В. П., 2017).

Единого мнения о патогенезе МС на фоне психических расстройств не существует, так как синдром представляет собой многофакторное нарушение. Тем не менее, исследователи разных стран выделяют несколько причин, по которым пациентов с шизофренией относят к группе риска (Brenda W. J. H., 2018; Мартынихин И. А., 2009).

Прежде всего, это терапия антипсихотиками. Нейролептики разделяют на препараты первого и второго поколения – АПП и АВП соответственно. У пациентов при использовании антипсихотиков наблюдается снижение выраженности симптомов шизофрении, однако при этом могут возникать различные метаболические нарушения, в частности, компоненты МС (Jeon S. W. et al., 2017; MacKenzie N. E. et al., 2018).

Побочные эффекты часто вызваны приемом АВП и проявляются в виде набора веса вплоть до ожирения, дислипидемии, нарушений метаболизма инсулина, глюкозы. Несвоевременное предотвращение последствий, может стать причиной развития ряда коморбидных заболеваний, в особенности сердечно-сосудистой и эндокринной систем организма (Scheepers-Hoeks A. M. et al., 2008; Jeon S. W. et al., 2017; MacKenzie N. E. et al., 2018).

Стоит отметить, что терапия антипсихотиками является не единственным и не основным фактором патогенеза МС и его составляющих. Например, у пациентов, не принимающих ранее нейролептики, наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе, увеличенная ИР и повышенная склонность к абдоминальному ожирению по сравнению с контрольной группой (Fernandez-Egea E. et al., 2009; Papanastasiou E., 2012).

Считается, что это обусловлено генетической предрасположенностью. Гипотеза подтверждается исследованием группы ученых во главе с Emilio Fernandez–Egea, в ходе которого, при сборе анамнеза заболевания, обнаружена повышенная распространенность диабета 2 типа у родителей пациентов с шизофренией. Таким образом, перед назначением терапии необходим подробный скрининг пациентов для предотвращения возможных или имеющихся метаболических нарушений (Scheepers-Hoeks A. M. et al., 2008; Fernandez-Egea E. et al., 2008; Fernandez-Egea E. et al., 2008).

С другой стороны, известно, что в развитии МС и шизофрении далеко не последнюю роль играет генетический фактор. Существует гипотеза, что эти заболевания имеют общую наследственную предрасположенность и патогенез (Мартынихин И. А., 2009).

Выделяют ряд биологических маркеров, которые, предположительно, влияют на развитие двух приведенных расстройств. Например, у пациентов с шизофренией наблюдается постоянный дисбаланс апополипротеина A1 (Апо А1), который в норме

входит в состав липопротеинов высокой плотности (ЛВПН). Соответственно, недостаток Apo A1 приводит к снижению уровня ЛПВП, что является одним из симптомов метаболического синдрома (Мартынихин И. А., 2009).

Другим примером является rs7903146 гена фактора транскрипции 7-like (*2TCF7L2*), так как он ассоциирован и с шизофренией, и с СД 2 типа, который по некоторым классификациям считают компонентом МС. В свою очередь, полиморфизм Arg347Cys гена *ADRA1A* также относят в данную группу маркеров – он ассоциирован с шизофренией и несколькими симптомами метаболического синдрома (Hansen T. et al., 2011; Cheng C. et al., 2012).

Еще одним фактором риска развития МС являются психопатологические проявления шизофрении. Часто шизофрения сопровождается тревожностью и депрессией, которые могут способствовать гормональным нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, что, впоследствии, может стать причиной развития метаболических расстройств и ССЗ. Кроме того, для пациентов характерны нарушения эмоционально-волевого характера, что способствует формированию нездорового образа жизни, проблем пищевого поведения и вредных привычек, так же являющимися поведенческими факторами развития МС (Мартынихин И. А., 2009).

Таким образом, метаболические расстройства еще один актуальный вопрос для пациентов с шизофренией, так как они подвержены воздействию более широкого диапазона факторов риска. Необходимо отметить, что метаболический синдром и его компоненты способны приводить к ухудшению течения заболевания, что обычно проявляется усугублением когнитивной дисфункции в виде нарушения процессов памяти, внимания и интеллекта. Ряд научных работ описывают, что программы по снижению веса влияют на улучшение познавательных способностей. Эти данные могут быть применены для разработки новых стратегий в лечении пациентов с шизофренией (Bora E. et al., 2017).

1.2 Гены–маркеры метаболического синдрома

О том, что наследственности отводят определенную роль в патогенезе метаболического синдрома известно давно. Предполагается, что возникновение симптомокомплекса регулируется группой генов, которые одновременно запускают развитие нескольких компонентов МС. Кроме того, существуют данные отечественных и зарубежных исследователей, что отдельные составляющие МС имеют полигенную природу (Ройтберг Г. Е., 2007; Корнеева Е. В. и др., 2020).

Разного характера мутации в генах приводят к изменению исходной функции, и, следовательно, кодируемого ими продукта. Соответственно гены, которые отвечают за синтез белков, функционально вовлеченных в метаболические процессы организма и которые могут участвовать в основных этапах патогенеза заболевания, относят к потенциальным маркерам МС (Ройтберг Г. Е., 2007; Papanastasiou E., 2012).

Одним из таких является ген инсулинового рецептора (*INSR*). Известно около 50 мутаций *INSR*, которые могут приводить к нарушениям на клеточном и молекулярном уровнях, в частности: снижению числа рецепторов на мембранах клеток, снижению скорости сборки рецепторной молекулы, нарушение структуры рецептора на этапе сборки, снижению сродства рецепторов к инсулину, чрезмерной деградации рецепторов. По информации двух исследований, некоторые варианты полиморфного гена *INSR* ассоциированы с МС в группе ханьцев китайской популяции и с ИР в популяции нидерландцев, однако это не подтверждено на других группах (Wang H. et al., 2012).

По данным некоторых работ к маркерам МС относят гены белков транспортеров глюкозы – *GLUT*. Например, у крыс, с индуцированным метаболическим синдромом, наблюдается увеличение экспрессии *GLUT2* и *GLUT9* в почечных канальцах. В подобной независимой работе наблюдалось снижение экспрессии *GLUT4* в жировой, скелетной и сердечной мышечной тканях на фоне ИР и артериальной гипертензии. Схожие симптомы характерны для свиней и человека (Leguisamo N. M. et al., 2012).

Гены, ассоциированные с отдельными компонентами МС, также относят к биомаркерам. Обширную группу составляют факторы риска ожирения. Считается, что в развитие симптомокомплекса вовлечены гены, с разными функциональными характеристиками, например, продукты которых участвуют в энергетическом обмене организма, в частности, липидном – *Apo a5*, *FAT*, *FABP2*, *ATGL*, *ADIPOQ*, *ADIPOR2*. Другие функции – это формирование аппетита и пищевого поведения – *TMEM18*, *NEGR1*, *BDNF* и вовлеченность в воспалительные процессы – *KCTD15*, *MAF*, *MAP2K5* (Кочетова О. В. и др., 2017).

Число генов-кандидатов с каждым годом растет, что связано с новыми исследованиями этого вопроса. Однако, ряд генов остаются потенциальными маркерами МС. Кроме того, данные исследований подтвержденных маркеров часто носят противоречивый характер, что обуславливает необходимость дальнейших исследований (Ройтберг Г. Е., 2007).

В качестве потенциальных маркеров МС для магистерской работы были выбраны некоторые варианты полиморфных генов *FTO*, *ApoE*, *NOS1AP* подробная характеристика которых представлена ниже.

1.2.1 Общая характеристика *FTO*, функции и роль в патогенезе некоторых заболеваний

FTO (Fat Mass and Obesity Associated Gene) в переводе с английского: «ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением». Иногда в литературе встречаются другие обозначения, например: *GDFD*, *ALKBH9*, *BMIQ14*. Эволюционно *FTO* обнаруживается только у позвоночных и морских водорослей и отсутствует у всех беспозвоночных, грибов, высших растений и бактерий. У человека ген локализован в коротком плече 16 хромосомы на участке 12.2 (NCBI // gene *FTO*., 2021).

Продукт гена *FTO* – альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа относится к группе ферментов, восстанавливающих алкилированные нуклеотиды в ДНК и РНК путем окислительного деметилирования с использованием железа, диоксигена и кетоглутарата. Впервые *FTO* получен в 1999 году от линий мутантных мышей «Fatso» сокращено *ft* – «fused toes» (в переводе с англ. сросшие пальцы). Исследователи назвали выделенное вещество «толстым», что обусловлено его большим размером. Белок имеет молекулярную массу 58 кДа, состоит из двух С и N доменов, включающих 502 аминокислоты. На N-конце содержится каталитический центр из пяти аминокислотных остатков и последовательность – сигнал ядерной локализации (NLS). Отличительной особенностью *FTO* является наличие уникальной последовательности «петля 1», которая отсутствует у всех остальных белков семейства. Предполагается, что петля обуславливает специфичность к нуклеиновым кислотам (Peters T. et al., 1999; Корельская Н. А. и др., 2014; Егоренкова Н. П. и др., 2015).

Известно, что *FTO* экспрессируется во всех тканях организма человека и по содержанию преобладает в клетках мозга, печени, поджелудочной железы. В основном белок локализуется в ядре, также встречается в цитоплазме. Кроме того, обнаружено высокое содержание мРНК *FTO* в некоторых ядрах гипоталамуса, в частности, в аркуатном, паравентрикулярном, дорсомедиальном и вентромедиальном. Интересно, что в этих отделах мозга осуществляется регулирование энергетического гомеостаза организма (Корельская Н. А. и др., 2014; Jiangbo W. et al., 2018).

Биохимическая активность белка в клетках проявляется в деметилировании участков ДНК, мРНК, тРНК. Данный процесс вовлечен в модификацию нуклеиновых кислот, репарацию ДНК, сплайсинг, экспорт, регуляцию стабильности молекул РНК и т.д. (Jiangbo W. et al., 2018; Fu Y. et al., 2014).

Помимо приведенных процессов *FTO* участвует в формировании клеток жировой ткани. Известно, что на ранней стадии адипогенеза повышена экспрессия *FTO*, которая со временем снижается. Ряд исследователей, выяснили, что в нокаутных по гену *FTO* культурах преадипоцитов мышей, свиней и человека, после дифференцировки значительно сокращается число зрелых адипоцитов. Кроме того, полученные клетки содержали меньшее количество липидов, необходимых для нормальной жизнедеятельности. В дальнейших исследованиях с нокаутными по *FTO* культурами зрелых адипоцитов ученые наблюдали не только общее снижение концентрации липидов в клетках, но и экспрессии ряда генов, в частности: *Cebpd*, *Pparg*, *Cebpa* – участвующих в развитии клеток, *Glut4* – транспортера глюкозы, *Fabp4* и *Lpl* – переносчиков жирных кислот и липидов (Zhang M. et al., 2015; Merkestein M. et al., 2015; Carli M. et al., 2018).

Другим процессом, в котором участвует *FTO*, является клеточный рост. Предполагается, что белок может быть посредником, который определяет концентрацию аминокислот в клетке и передает информацию комплексу *mTORC1* – одному из основных регуляторов роста клетки и процесса трансляции. При наличии необходимых ресурсов в виде энергии и аминокислот происходит активация комплекса, если же ресурсов недостаточно комплекс ингибируется. Интересно, что от концентрации аминокислот в клетке зависит экспрессия *FTO*. При недостаточном поступлении в клетку незаменимых аминокислот уровень иРНК и белка резко падает и наоборот нормализуется, если клетка получает достаточно ресурсов (Корельская Н. А. и др., 2014).

В основе клеточного роста лежит процесс трансляции. Во время синтеза белков для присоединения к тРНК свободных аминокислот необходим мультиферментный синтетазный комплекс (МСК). Обычно он состоит минимум из девяти аминокислот-ацил-тРНК-синтетаз. Распад комплекса в клетках приводит к снижению трансляции. Известно, что экспрессия одной из аминокислот-ацил-тРНК-синтетаз, а именно лейцил-тРНК-синтетазы, зависит от экспрессии *FTO*. При уменьшении концентрации иРНК *FTO* снижается уровень иРНК лейцил-тРНК-синтетазы (Корельская Н. А. и др., 2014).

Кроме того, при нокауте гена в эмбриональных фибробластах мышей, снижается концентрация компонентов МСК. При дальнейшем восстановлении функции *FTO*, число МСК и процесс трансляции нормализуются. В норме синтетазный комплекс взаимодействует с *mTORC1*. Таким образом, данные факты доказывают, что *FTO* участвует в синтезе белка путем регуляции экспрессии гена, который кодирует белок, относящийся к компонентам МСК, необходимого для активации *mTORC1* (Корельская Н. А. и др., 2014).

FTO участвует не только в молекулярных и клеточных процессах, также он играет роль в физиологических явлениях. Например, ряд работ с грызунами описывают, что экспрессия гена *FTO* связана с пищевым поведением. При исследовании гипоталамуса мышей, после 48 часов голодания, наблюдается снижение мРНК примерно на 60%, однако в идентичной работе с крысами после голодания или ограничений в еде уровень мРНК в гипоталамусе повышается (Gerken T. et al., 2007; Tung Y. L. et al., 2010).

Кроме того, активность *FTO* влияет на количество потребляемой пищи. При искусственном увеличении экспрессии в 2,5 раза в клетках дугообразного ядра, у крыс наблюдалось уменьшение общего среднесуточного объема потребляемой пищи на 14%. При уменьшении экспрессии на 40% употребление пищи наоборот увеличивалось на 16%. В этом же исследовании обнаружено, что дисбаланс *FTO* в 4 раза повышает уровень мРНК *Stat3*. В норме, белок *Stat3* взаимодействует с лептином – гормоном, участвующем в регуляции аппетита (Gerken T. et al., 2007; Tung Y. L. et al., 2010).

У человека носительство ряда вариантов *FTO* влияет на пищевое поведение. Например, считается, что люди с rs8050136 предрасположены к употреблению большего объема пищи. В других исследованиях обнаружено, что дети и подростки с *FTO* rs9939609 едят на несколько раз в день больше, способны к перееданию и выбирают продукты с преобладанием жиров во время фуршета. В свою очередь, однонуклеотидные полиморфизмы rs1121980, rs1421085, rs17817449, rs8050136, rs9930506 ассоциированы не только с приведенными выше нарушениями, но и с желанием есть при отсутствии голода (Haupt A. et al., 2009; Tanofsky-Kraff M. et al., 2009; Wardle J. et al., 2009; Корельская Н. А. и др., 2014).

Как говорилось выше, экспрессия *FTO* регулируется потреблением пищи, однако, она также зависит от уровня глюкозы, дисбаланса незаменимых аминокислот, расхода энергии. Считается, что *FTO* играет роль в энергетическом обмене и гомеостазе организма, так как регулируется уровнем ряда веществ и преобладает по активности в центрах управления данными процессами, в частности, в дугообразном ядре гипоталамуса (Harbron J. et al., 2014).

Таким образом, *FTO* выполняет множество функции в организме. Однако бывает, что функция гена нарушена, и это может стать причиной развития различных патологий. Иногда последствиями дисфункции *FTO* являются аномалии роста и развития. Например, мутация *R316Q*, инактивирующая ферментативную активность *FTO* у людей, вызывает нарушения в формировании ЦНС и сердечно-сосудистой системы, задержку постнатального роста, высокую младенческую смертность, микроцефалию. У мышей при недостаточной экспрессии *FTO* наблюдается высокая летальность новорожденных мышат,

задержка роста, меньшая масса и длины тела в сравнении с контрольной группой. В свою очередь, нокаут гена у взрослых мышей в возрасте 6 недель приводит к снижению массы тела за счет мышечной ткани, позже вес нормализуется, но за счет набора жировой массы (Gao X. et al., 2010; McMurray F. et al., 2013).

На исходную функцию гена могут влиять однонуклеотидные замены. Считается, что ряд вариантов полиморфного гена *FTO* у некоторых популяций ассоциирован с болезнью Альцгеймера. Если говорить о молекулярных процессах, исходя из данных исследования, полученных на линиях мышей с БА, ученые предполагают, что патология связана с угнетением способности *FTO* деметилировать нуклеотиды мРНК (Lina K. et al., 2011; Reitz C. et al., 2012; Han M. et al., 2020).

Как уже говорилось выше, полиморфизмы *FTO* ассоциированы с пищевым поведением и его расстройствами (РПП). Часто последствиями РПП являются изменение массы тела, обхвата бедер, талии, нарушения энергетического обмена и ожирение (Tan L. et al., 2014).

Существует ряд исследований подтверждающих, что *FTO* ассоциирован с нарушениями, вызванными расстройством пищевого поведения. Например, зарубежные и отечественные работы, в которых найдены связи полиморфизмов rs9939609, rs8050136, rs1121980, rs17817449, rs1421085 и rs3751812 с развитием ожирения в разных этнических и возрастных группах (Tan L. et al., 2014).

В частности, rs9939609 ассоциирован с ожирением в русской, латиноамериканской, афроамериканской, европейской, якутской, японской популяциях, однако это не подтвердилось, при исследовании канадской, ханьской китайской и скандинавской групп. В свою очередь, для rs8050136 найдены связи в британской, финской, и европейской популяциях, что касается остальных полиморфизмов информация исследований противоречива и требует дополнительного изучения (Fraying T. M. et al., 2007; Yasria S. et al., 2018).

Известно, что ожирение является одним из компонентов метаболического синдрома. Поэтому *FTO* относят к генетическим маркерам симптомокомплекса, что обуславливает активные поиски ассоциаций полиморфизмов с синдромом в разных этнических группах. Более чем в 18 независимых популяционных исследованиях подтверждена связь rs9939609 с развитием метаболического синдрома, в частности, для китайской ханьской, японской, египетской, туниской, русской, европейской и других групп. Необходимо отметить, что есть работы, в которых ассоциации приведенного полиморфизма с МС не выявлено (Wang H. et al., 2012; Khella M. S. et al., 2017).

Выделяют и другие полиморфизмы – маркеры метаболического синдрома, однако число исследований подтверждающих их связь с синдромом в разных этнических группах меньше. Например, для rs8050136 и rs1421085 ассоциация найдена только в четырех работах (Hotta K. et al., 2011; Wang H. et al., 2012).

Помимо популяционных исследований роль *FTO* в развитии МС подтверждается экспериментами с использованием лабораторных животных. Например, дисфункция гена *FTO* у детенышей мышей вызывает задержку постнатального роста и снижение массы тела, за счет жировой ткани, что связывают с увеличением расхода энергии. У взрослых особей наблюдается снижение массы тела, за счет мышечной ткани, но не наблюдается изменений в энергетическом обмене (Ikels K. et al., 2014).

Одной из моделей для изучения метаболического синдрома является линия дефицитных по лептину мышей *Lep^{ob} / ob*. Дисфункция гена у таких животных предотвращала появление ожирения и других симптомов МС, в отличие от гетерозиготных и гомозиготных по *FTO* особей дикого типа (Ikels K. et al., 2014).

Известно, что метаболический синдром является фактором риска развития ССЗ и СХ 2 типа. Ряд популяционных исследований свидетельствует о том, что *FTO* также ассоциирован с данными заболеваниями (Ahmad T. et al., 2010; Tairai M. et al., 2018).

1.2.2 Общая характеристика *ApoE* и роль в патогенезе ряда расстройств

ApoE локализуется у человека в длинном плече 19 хромосомы на участке 13.32 рядом с *Apo C1* и *C2*, состоит из четырех экзонов и трех интронов и имеет размер 5,5 тысяч пар нуклеотидов. Встречается у других организмов. Известно несколько названий, используемых в литературе: *AD2*, *LPG*, *LDLCQ5* (Fullerton S. M. et al., 2000; Li J. et al, 2014; NCBI // gene APOE., 2021).

Ген *ApoE* кодирует одноименный продукт апоЕ (аполипопротеин Е), который относится к семейству аполипопротеинов. Данная группа белков в составе ряда макромолекулярных комплексов осуществляет транспорт липидов в организме (Fullerton S. M. et al., 2000).

Впервые *ApoE* обнаружен в начале 1970 годов в составе ЛВП. У человека встречается три изоформы аполипопротеина Е – $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, что обусловлено полиморфизмами гена. Распространенность которых в популяциях отличается, и в среднем составляет: 5–10% для *ApoE2*, 60–70% для *ApoE3* и 12–20% для *ApoE4* (Малашенкова И. К. и др., 2018).

Белки состоят из 299 аминокислот, включают два домена и структурно различаются заменами в 112 и 158 положениях. Для $\epsilon 2$ характерно наличие цистеина в двух местах, для $\epsilon 4$ аргинина, в свою очередь, $\epsilon 3$ содержит цистеин в 112 и аргинин в 158 положениях соответственно. Между собой домены соединены шарнирным участком из 20–30 аминокислот, на N-конце содержится участок связывания рецепторов, а липидосвязывающая последовательность находится на C-конце (Li J. et al, 2014; Huang Y. et al., 2014).

Вариабельность аминокислот влияет на функциональную активность белков, в частности, на степень их аффинности к рецепторам и липидам. Считается, что *ApoE3* и *ApoE4* более активны в отношении рецепторов, чем *ApoE2* (Li J. et al, 2014; Huang Y. et al., 2014).

Аполипопротеин Е относится к белкам плазмы крови. Он синтезируется макрофагами, клетками почек, надпочечников, селезенки, яичниками, но большая часть секретируется гепатоцитами печени в составе ЛПОНП. Также *APOE* является компонентом хиломикронов, остатков хиломикронов, ЛПНП и ЛПВП (Бойко Е. Р. и др., 2009).

Будучи частью комплексов аполипопротеин Е взаимодействует с рядом рецепторов: *LDL*, *LDLR*, *LRP1*, *LRP2* и *LRP8* и *VLDLR*, которые обеспечивают экзоцитоз разных липидных молекул. Кроме того, *ApoE* обладает активностью в отношении гепарина и связывает гепарансульфатные протеоглики на поверхности клеток, что также лежит в основе захвата липидов (Guttman M. et al., 2010; Guttman M. et al., 2011).

Аполипопротеин Е относят к полифункциональным белкам. Он участвует в регуляции клеточного роста, иммунных процессов, регенерации нервных клеток, активации ряда ферментов и других процессах. Однако основной функцией *ApoE* является поддержание гомеостаза липидов в плазме крови и тканях (Kockx M. et al., 2018).

В частности, белок регулирует синтез в печени ЛПОНП и переносит их по организму. Участвует в метаболизме холестерина, а именно: обратном транспорте и доставке от печени к периферическим тканям. Также способствует накоплению энергии в мышцах, сердце и жировой ткани путем транспорта триглицеридов (Kowal R. C. et al., 1989; Kockx M. et al., 2018).

Кроме того, аполипопротеин Е очищает кровь от липидов, например находясь в составе хиломикронов, ЛПОНП, ЛВП путем взаимодействия со специфическими рецепторами гепатоцитов инициирует их захват. Таким образом, *ApoE* поддерживает гомеостаз липидов и дисбаланс данного белка вызывает развитие дислипидемии (Бойко Е. Р. и др., 2009).

Другим местом синтеза *ApoE* является центральная нервная система, где главным источником выступают астроциты. В меньшем количестве аполипопротеины Е продуцируются клетками микроглии, эпендимы, олигодендроцитами, гладкими миоцитами сосудов ЦНС и при патологических условиях нейронами (Mahley R. W., 1988).

Пулы белка в крови и ЦНС независимы друг от друга так как они разделены гематоэнцефалическим барьером. Как уже говорилось выше, основная функция аполипопротеина Е — это транспорт липидов между различными органами и тканями организма. В ЦНС он также доставляет липиды клеткам. Только что синтезированный *ApoE* сначала взаимодействует с *ABCA1* на нейронах или глие, где он включается в состав липидного комплекса и далее транспортируется в клетки путем взаимодействия с *LDL*, *LRP*, *TREM2* рецепторами. Экзоцитоз липидов способствует регенерации, росту нейронов их синапсов и аксонов. Кроме того, аполипопротеин Е регулирует удаление мембран после гибели клеток (Панин Л. Е. и др., 2007; Rebeck G. W. et al., 2017).

Помимо всего прочего *ApoE* участвует в ряде патологических процессов в организме, в частности в развитии заболеваний. Как говорилось выше, дисбаланс белка может приводить к дислипидемии. Считается, что нарушение гомеостаза липидов связано с генетическими причинами. Например, аномально повышенная концентрации холестерина и триглицеридов в крови называется гиперлипопротеинемией 3 типа. В одном исследовании найдено 14 полиморфных вариантов гена *ApoE*, ассоциированных с развитием данного нарушения (Knijff P. et al., 1994).

Известно, что ген *ApoE* полиморфен и выделяют три аллеля, кодирующих три изоформы белка с разными функциональными характеристиками. Например, *ApoE3* относят к «нейтральным» формам и называют диким типом, так как замены аминокислот никак не влияют на его функции. В отношении двух других форм белка предполагается, что *ApoE2* в большей степени увеличивает риск развития гиперлипопротеинемии, так как он дефектно связывается с рецепторами. В свою очередь *ApoE4* участвует в развитии атеросклероза и ССЗ (Davignon J. et al., 1999; Hong Hanh N. et al., 2016).

Роль аполипопротеина Е в патогенезе приведенных расстройств подтверждается рядом исследований, в частности с использованием лабораторных животных. При нокауте *ApoE* у мышей наблюдается гиперхолестеринемия, на фоне которой через несколько недель после рождения развивается атеросклероз. У таких животных нарушена экспрессия гена, что приводит к неконтролируемому накоплению и отложению холестерина, особенно в макрофагах. В свою очередь, это стимулирует секрецию цитокинов и протеаз, ингибирующих воспаление и деградацию внеклеточного матрикса (Lo Sasso G. et al., 2016).

Отложения холестерина в виде атерматозных бляшек у мышей наблюдаются уже через 3 месяца после рождения. К 8 месяцам коронарные артерии могут быть закупорены. Сочетание бляшек, воспаления и повышенного уровня холестерина, часто является причиной ИБС, инфаркта и стенокардии (Lo Sasso G. et al., 2016).

Связь апополипротеина Е с развитием ССЗ подтверждается также популяционными исследованиями. Более, чем в 14 работах обнаружена ассоциация аллеля Е4 с ишемической болезнью сердца (Wilson P. W. et al., 1996; Mahley R. W., 2016).

Другим немаловажным процессом, в котором участвует АпоЕ, является воспаление, которое можно инициировать нокаутом гена, что было продемонстрировано в исследовании с вышеупомянутой линией мышей *APOE*^{-/-}. Кроме того, мыши, нокаутные по *APOE*⁴, более восприимчивы к искусственно вызванному воспалению, по сравнению с мышами *APOE*^{2(-/-)} и *APOE*^{3(-/-)} (Lo Sasso G. et al., 2016; Rebeck G. W. et al., 2017).

Линии с *APOE*⁴ также более чувствительны к нейровоспалениям и повреждениям головного мозга в частности: к черепно-мозговым травмам, экспериментальному аутоиммунному энцефаломиелиту (Rebeck G. W. et al., 2017).

Стоит отметить, что апополипротеин Е может как ингибировать так и индуцировать воспалительные процессы. Это было продемонстрировано в ряде работ с изолированными клетками. В частности белок путем взаимодействия с рецепторами *APOE*, *LRP1* на микроглии активировал воспалительную реакцию. Однако при аналогичном взаимодействии с *APOER2* и *VLDLR* рецепторами макрофагов он вызывал противовоспалительный эффект (Rebeck G. W. et al., 2017).

Другим заболеванием, в патогенезе которого участвует апополипротеин Е, является болезнь Альцгеймера. Одним из ранних индикаторов риска расстройства считают воспаление, так как белок регулирует данный процесс, его также относят к маркерам БА (Rebeck G. W. et al., 2017).

Из трех основных вариантов *ApoE*⁴ связывают с повышенным риском заболевания, а *ApoE*² со сниженным риском по сравнению с *ApoE*³. Кроме того, носительство *ApoE*⁴ по данным некоторых исследований ассоциировано с возрастным снижением когнитивных функций при нормальном старении (Yamazaki Y. et al., 2019).

В основе болезни Альцгеймера лежит дисбаланс амилоидного (Аβ) пептида в мозге, что является причиной его накопления и агрегации. Белки, образующие амилоидные бляшки повреждают синапсы и в конечном итоге вызывают нейродегенерацию и деменцию (Yamazaki Y. et al., 2019; Huyn T. V. et al., 2019).

Известно, что апополипротеин Е в норме играет важную роль в метаболизме Аβ. Данные иммуногистологических исследований мозга пациентов с БА демонстрируют, что

ApoE связывается с пептидом и депонируется в сенильных бляшках. Стоит отметить, отложение $A\beta$ в форме сенильных бляшек более распространено у носителей *ApoE4*. Кроме того еще в 1994 году группа исследований обнаружила, что изоформа *E4* связывается с амилоидным пептидом быстрее, чем *E3* (Sanan D. A. et al., 1994).

Функциональные особенности белков лежат в основе других нарушений, в том числе метаболических. Например, *ApoE4* предпочтительно связывается с комплексами богатыми триглицеридами, одни из которых – ЛПОНП, что приводит к дисбалансу в плазме крови ЛПНП (Fallaise R. et al., 2017).

Нарушение уровня липидов в крови является одним из симптомов метаболического синдрома. Помимо того, что *ApoE* связан с другими компонентами синдрома, в частности инсулинорезистентностью, ожирением и СД 2 типа считается, что белок может участвовать в патогенезе МС (Rhea E. M. et al., 2015; Jones N. S. et al., 2018; Martinez-Martinez A. B. et al., 2020).

Гипотезу подтверждают ряд исследований. Например, разработано несколько линий мышей с фенотипом МС в основе, которых лежит нокаут гена аполипопротеина Е: *KKAy(+)* *ApoE*(- / -), *Ar*(- / -) *ApoE*(- / -). В некоторых экспериментах использовалась совокупность факторов для моделирования симптомокомплекса, в частности нокаутинг и диета с высоким содержанием жиров. У животных наблюдались разные комбинации компонентов метаболического синдрома, иногда переходящих в осложнения в виде СД2 и атеросклероза (Martinez H. G. et al., 2011; Scott N. J. A. et al., 2012; Schierwagen R. et al., 2015).

В немногочисленных популяционных исследованиях носительство аллеля *E4* считают нейтральным или относят к факторам риска развития симптомокомплекса. Другим потенциальным маркером МС является rs769450, для которого была найдена ассоциация в одном исследовании с корейской группой (Son K. Y. et al., 2015; Martinez-Martinez A. B. et al., 2020).

Еще одной патологией, предположительно, в развитии которой может участвовать *ApoE*, является шизофрения. Например, у пациентов наблюдается повышенный уровень белка в крови, по сравнению с контрольной группой. Помимо этого, есть ряд исследований, в которых обнаружена ассоциация *ApoE4* с развитием шизофрении в разных этнических группах. Стоит отметить, что по данным некоторых работ, связи гена с патологией не обнаружено. Механизм патогенеза с возможной ролью аполипопротеина Е остается до сих пор невыясненным. Однако есть данные, что *ApoE* участвует в когнитивной дисфункции, которая является основой симптоматики шизофрении и других

психических расстройств (Chen J. Y. et al., 1999; Tovilla-Zarate C. et al., 2008; Gibbons A. S. et al., 2011; Rhea E. M. et al., 2015; Boiko A. S. et al., 2019).

Таким образом, аполипопротеин E представляет собой полифункциональный белок, вовлеченный в развитие различных групп заболеваний. При дополнительных исследованиях, в частности роли в патогенезе метаболического синдрома и шизофрении, в дальнейшем ApoE может использоваться, как молекулярная мишень для лечения данных расстройств.

1.2.3 Общая характеристика *NOS1AP* и роль в патогенезе ряда расстройств

NOS1AP располагается у человека в длинном плече первой хромосомы на участке 23.3, известно, что ортологи данного гена встречаются и у других организмов, в частности, у мышей. Экспрессия гена в разных тканях неоднородна: преобладает в мозге, в большей степени в коре и продолговатом отделе и в меньшей в гиппокампе, также экспрессируется в тканях надпочечников, почек, толстой кишки, в яйцках и других (NCBI : gene / *NOS1AP*., 2021)

Продуктом *NOS1AP* является адаптерный белок нейрональной синтазы оксида азота-1 (*NOS1*), основная функция которого – связывание сигнальной молекулы *NOS1* в цитозоле клеток. Впервые белок обнаружен и описан в мозге крыс в 1998 году, под названием *CAPON*, которое встречается в литературе и в настоящее время (Jaffrey S. R. et al., 1998).

NOS1AP состоит из 506 аминокислот и содержит два домена: фосфотирозинсвязывающий (PTB) на N-конце и лигандный мотив (PDZ). Белок функционирует путем соединения данных доменов с рядом молекул. Например, PTB связывается с *Dexras1*, *scribble* и синапсинами, эти взаимодействия лежат в основе адипогенеза, экзоцитоза нейромедиаторов, образовании дендритов, нейротрансмиссии, процессах памяти, в свою очередь, PDZ связывает *NOS1*, которая синтезирует оксид азота в нервной системе, что лежит в основе регуляции его метаболизма. Помимо этого одной из функций *NOS1AP* является активация сигнальных путей гиппокампа, что возможно при взаимодействии с транскрипционным коактиватором *YAP* (Cha J. Y. et al., 2013; Clattenburg L. et al., 2015; Wang J. E. et al., 2016).

Помимо нормальных функции, *NOS1AP* вовлечен в патологические процессы и расстройства, в частности, в ряде отечественных и зарубежных работах описывается, что полиморфизмы *NOS1AP* могут играть роль в этиологии психических заболеваний, таких

как шизофрения, ОКР, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и болезней сердечно-сосудистой системы (ССЗ) (Delorme R. et al., 2010; Иванова А. А. и др., 2018; Nasyrova R. F. et al., 2020).

Например, в случае с шизофренией ген *NOS1AP* относят к потенциальным маркерам на основе функциональных особенностей его продукта, поскольку он участвует в сигнальной передаче в системе N-метил-D-аспартат-рецепторов (*NMDAR*), дисфункция которых рассматривается, как основа глутаматергической гипотезы шизофрении. Кроме того, белок взаимодействует с синтазой оксида азота, которая может участвовать в клеточной гибели нейронов и процессах нейротоксичности (Nasyrova R. F. et al., 2020).

Роль *NOS1AP* в этиологии заболевания подтверждается рядом работ. Например, при исследовании образцов префронтальной коры нескольких групп в материале от пациентов с шизофренией и пациентов с биполярным расстройством обнаружена повышенная экспрессия *NOS1AP* в сравнении с материалом от контрольной группы. Кроме того в независимых исследованиях, по поиску ассоциации для полиморфизмов в разных популяциях, были обнаружены связи с шизофренией. В частности, для rs1572495, rs1538018, rs945713, rs1415263, rs4145621, rs2661818 в канадской популяции, для s945713 в немецкой популяции, для rs1415263, rs4306106, rs3924139 в шведской популяции и для rs1508263 в испанской популяции (Киселева В. А. и др., 2009; Courtney M. J et al., 2014; Nasyrova R. F. et al., 2020).

В свою очередь, причастность *NOS1AP* к развитию ССЗ также подтверждается независимыми исследованиями. В ряде зарубежных и отечественных работ найдены ассоциации полиморфизмов *NOS1AP* для разных этнических групп с удлинением интервала QT, идиопатической вентрикулярной тахикардией, ишемической болезнью сердца, синдромом внезапной сердечной смерти (ВСС). Если говорить о молекулярных причинах предположительно все идет от дисбаланса оксида азота, что провоцирует дисбаланс ионов калия, кислорода и т. д, а физиологическая основа это аритмия (Eijgelsheim M. et al., 2009; Shah S. A. et al, 2013; Zhang R. et al., 2017).

Более простым примером является удлинение интервала QT – мера реполяризации миокарда, которую можно увидеть на электрокардиограмме. При реполяризации происходит обратный ионный ток калия, что в норме вызывает расслабление миокарда, но при дисбалансе ионов происходит удлинение этого интервала, что физиологически приводит к аритмии. Немаловажно, что синдром удлиненного интервала относят к факторам риска ВСС и других ССЗ (Eijgelsheim M. et al., 2009; Huang Y. et al, 2013; Shah S. A. et al, 2013; Zhang R. et al., 2017).

В ряде исследований участки q23–q31 длинного плеча первой хромосомы связывают с развитием метаболических заболеваний у разных этнических групп, в частности, с СД2, ожирением и метаболическим синдромом. Так как *NOS1AP* локализован в 1q23.3, а кодируемый полиморфизмами гена белок, на физиологическом уровне может влиять на дисбаланс ряда веществ, *NOS1AP* относят к биологическим маркерам данной группы заболеваний. Один из подтверждающих примеров – исследование в котором найдена ассоциация *rs10494366* с СД2 в группе людей, использующих лекарства блокаторы кальциевых каналов (Ng M. C. et al., 2004; Langefeld C. D. et al., 2004; Becker M. L. et al., 2008; Edwards K. L. et al., 2011).

Другим сложным заболеванием, в развитии которого может участвовать *NOS1AP* является метаболический синдром. Как описано выше – носительство некоторых полиморфизмов может влиять на функции кодируемого продукта, в частности, на уровень метаболизма определенных веществ. Известно, что МС сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД) – нарушенное состояние и работа внутренней выстилки сосудов, при котором наблюдается дисбаланс оксида азота, а именно синтез выше нормы. Дисбаланс NO приводит к появлению свободных радикалов, что запускает повышенный уровень окисления. В свою очередь, свободнорадикальное окисление является фактором риска развития МС. Необходимо отметить, что исследования по поиску ассоциации для полиморфизмов *NOS1AP* именно с МС в настоящее время отсутствуют, что говорит о необходимости их проведения, основываясь на упомянутых выше данных (Ефременко Ю. Р. и др., 2011; Окрут И. Е. и др., 2015).

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материал исследования

В качестве материала для работы использована венозная кровь пациентов, предоставленная сотрудниками лабораторий Томской и Кемеровской клинических психиатрических больниц. Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). Отбор пациентов для исследований осуществлялся по нескольким критериям: наличие верифицированного диагноза шизофрении и сопутствующие заболевания.

Последующий сбор и анализ биологического материала осуществляли на основе добровольного и информированного согласия. Выборка представлена 475 пациентами, средний возраст которых составил $42,1 \pm 1,4$ года (18–77 включительно). Подразделяется на две группы: пациентов с шизофренией и метаболическим синдромом (126 человек) и пациентов с шизофренией без метаболического синдрома (349 человек).

2.2 Методы исследования

ДНК выделяли стандартным методом фенол–хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови индивидов в соответствии с протоколом. Обязательным условием являлась предварительная заморозка крови. Основным принцип метода – разделение фаз раствора ДНК и фенол–хлороформной смеси.

Для отделения ДНК от других веществ использовались лизирующие растворы: SLR (standart lysis buffer) – смесь 0,752 М TRIS, 0,376 М $MgCl_2$, 0,744 М NaCl и SLB (standart lysis red blood buffer) – смесь 0,213 М TRIS, 0,213 М EDTA, 1,085 М NaCl.

Кровь, перемешенную с SLR, несколько раз центрифугировали, после чего удаляли жидкую фазу. Данная операция проводилась 4–5 раз до получения осадка светло-розового (для свежей крови) или грязно-красного цвета (для крови подвергшейся длительному хранению). К полученному осадку добавляли SLB, 10 % SDS (анионный детергент додецилсульфат натрия), протеинкиназу К и инкубировали 10 часов при температуре 37 °С.

Для отделения ДНК от белков в пробирки добавляли фенол/хлороформ/изоамиловый спирт и 6 М NaCl, после чего перемешивали и

центрифугировали. Данная операция приводила к разделению содержимого эппендорфа на жидкую (ДНК) и твердую фазы (белки).

Полученную жидкость переносили в чистый эппендорф, добавляли 96 % спирт и центрифугировали. После спирт сливали и повторяли операцию с 70 % спиртом. На завершающей стадии подсушивали ДНК на воздухе и добавляли воды. Полученные образцы поместили в морозильную камеру ($t = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) (Великов В. А., 2013).

Генотипирование проводила Бочарова А. В. сотрудник лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ с помощью прибора SEQUENOM MassARRAY Analyzer 4. Одним из этапов является мультиплексная ПЦР. Далее проводится SAP-реакция (направлена на дефосфорилирование не включенных в ампликоны (последовательность размноженная в ПЦР) нуклеотидов, с помощью щелочной фосфатазы), очистка ПЦР-продуктов. Также проводится масс-спектрометрия MALTI-TOF (происходит ионизация образцов на чипе и дальнейший анализ спектров) (Степанов В. А. и др., 2013).

Соотношение частот полиморфных вариантов генов *FTO*, *ApoE*, *NOS1AP* проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Обработка данных проводилась в программном обеспечении SPSS 20.0.

Для моделирования межгенных и генно-средовых взаимодействий проведен MDR-анализ, который позволяет определить взаимосвязи между генами и фенотипическими проявлениями заболевания, что является важным условием для установления ключевых аспектов патогенеза (Oh S. et al., 2012).

ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ роли полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением, в развитии метаболического синдрома у женщин / О. В. Кочетова, Л. З. Ахмадишина, Г. Ф. Корытина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 2. – С. 33–40.
2. Балаболкин М. И. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Сахарный диабет. – 2001. – № 1 – С. 28–36.
3. Баранова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе / Е. И. Баранова, О. О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 2 (11) – С. 111–116.
4. Бойко Е. Р. Апопротеин Е и его значение в клинической физиологии / Е. Р. Бойко, А. М. Конева // Успехи физиологических наук. – 2009. – № 40 (1) – С. 3–15.
5. Волков В.П. Метаболический синдром: история вопроса. [Электронный ресурс] / Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. – 2017. – № 4 (38). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-istoriya-voprosa/viewer> (дата обращения 12.05.2020)
6. Гаррабе Ж. История шизофрении / Ж. Гаррабе. – СПб. : Москва, 2000. – 141 с.
7. Корельская Н. А. Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, и его роль в формировании компонентов метаболического синдрома / Н. А. Корельская, А. В. Березина, Е. А. Баженова // Вестник Российской академии естественных наук. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 109–118.
8. Ефременко Ю. Р. Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / Ю. Р. Ефременко, Е. Ф. Королева, Т. Н. Горшкова // Вестник Нижегородского университета им. М. И. Лобачевского. – 2011. – №8. – С. 183–189.
9. Жмуров В. А. Большая энциклопедия по психиатрии / В. А. Жмуров. – 2-е изд. – М. : Джангар, 2012. – 864 с.
10. Изучение особенностей метаболизма у лиц с полиморфизмом rs9939609 гена FTO / Н. П. Егоренкова, Е. Ю. Сорокина, А. В. Погожева [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 4. – С. 97–104.

11. Информационный бюллетень: Шизофрения [Электронный ресурс] // Всемирная Организация Здравоохранения – Апрель 2018 г. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/ru/> (дата обращения 27.01.2020).
12. Исследование ассоциаций полиморфизмов генов KCNN2 и NOS1AP с внезапной сердечной смертью / П. С. Орлов, Д. Е. Иванощук, А. А. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 10. – С. 59–63.
13. Киселева В. А. Роль оксида азота в повреждении нейронов при критических состояниях / А. В. Киселева, Ю. А. Чурляев, Е. В. Григорьев // Общая реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 80–83.
14. Красильников А. В. Метаболический синдром: патогенез и гериатрические аспекты проблемы / А. В. Красильников, А. Л. Лазин // Практическая медицина. – 2011. – № 6 (54) – С. 31–35.
15. Крук И. В. Толковый словарь психиатрических терминов / И. В. Крук, И. М. Блейхер. – Воронеж : НПО «Модэк», 1995. – 221 с.
16. Майоров А. Ю. Методы количественной оценки инсулинорезистентности / А. Ю. Майоров, К. А. Урбанова, Г. Р. Галстян // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 2. – С. 19–23.
17. Мартынихин И. А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении // Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. – 2009. – С. 1–5.
18. Метаболический синдром в общей врачебной практике / Е. Б. Кравец, Ю. Г. Самойлова, Н. Б. Матюшева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 80–87.
19. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). [Электронный ресурс]. Доступ. URL: <http://psypharma.ru/ru/metabolicheskiiy-sindrom-u-bolnyh-shizofreniey-obzor-literatury#>
20. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе / А. Н. Шишкин, Н. В. Худякова, В. В. Смирнов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – № 3. – С. 39–56.
21. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 5 (7). – Р. 757–764.

22. Метельская В. А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 2 (4) – С. 16–19.

23. Никольская В. А. Гиперинсулемия, влияние на метаболические процессы в организме / В. А. Никольская, Н. А. Постольник, З. Н. Меметова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 5 (24). – С. 35–39.

24. Округ И. Е. Оксид азота как показатель активности свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме / И. Е. Округ, Д. А. Даутова // Инновационная наука. – 2015. – № 8. – С. 132–135.

25. Панин Л. Е. Роль аполипопротеина е в регуляции биосинтеза белка и нуклеиновых кислот в культуре гепатоцитов крыс / Л. Е. Панин, Р. А. Князев, Д. В. Суменкова [и др.] // Патологическая физиология. – 2007. – № 1 (123) – С. 63–67.

26. Полиморфизм гена АроЕ: влияние аллеля АроЕ4 на системное воспаление и его роль в патогенезе болезни Альцгеймера / И. К. Малашенкова, С. А. Крынский, М.В. Мамошина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – № 20 (3). – С. 303–312.

27. РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА. Второй пересмотр. – М. : Всероссийское научное общество кардиологов, 2009. – 32 с.

28. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр / ВНОК // Практическая медицина. – 2010. – № 5 (44). – С. 81–101.

29. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.

30. Роль межгенных взаимодействий в развитии метаболических нарушений среди молодых жителей севера / Е. В. Корнеева, М. И. Воевода, С. Е. Семаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2.

31. Соснова Е. А. Метаболический синдром // Архив акушерства и гинекологии. – 2016. – № 3 (4) – С. 172–180.

32. Узлов Н. Д. Шизофрения как клинический и культурный феномен: к проблеме шизофренизации массового сознания: монография / Н. Д. Узлов. – Пермь – 2009. – 369 с.

33. Шляхто Е. В. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – № 2 (13) – С. 95–112.
34. Шизофрения (F20) [Электронный ресурс] // МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Версия: 2018. – URL: a20 (дата обращения 23.05.2021)
35. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T. M. Fraying, N. J. Timpson, M. N. Weedon [et al.] // Science. – 2007. – № 316. – P. 889–894.
36. A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes / M. Taira, M. Imamura, A. Takahashi [et al.] // PLoS One. – 2018. – № 13 (12).
37. Abnormality of m6A mRNA Methylation Is Involved in Alzheimer's Disease / M. Han, Z. Liu, Y. Xu [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2020. – № 14 (98).
38. Adamczak M. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ / M. Adamczak, A. Wiecek // Seminars in Nephrology. – 2013. – № 33 (1) – P. 2–13.
39. Adult Onset Global Loss of the Fto Gene Alters Body Composition and Metabolism in the Mouse / F. McMurray, C. D. Church, R. Larder [et al.] // PLOS Genetics. – 2013.
40. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia / N. E. MacKenzie, C. Kowalchuk, S. M. Agarwal [et al.] // Frontiers in Psychology. – 2018. – № 9.
41. APOE apolipoprotein E [Homo sapiens (human)] [Электронный ресурс] // NCBI: National Center for Biotechnology Information. – Электрон. дан. – 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/348> (дата обращения: 10.07.2020).
42. APOE genotype influences insulin resistance, apolipoprotein CII and CIII according to plasma fatty acid profile in the Metabolic Syndrome / R. Fallaize, A. L. Carvalho-Wells, A. C. Tierney [et al.] // Journal of Scientific Reports. – 2017. – № 7.
43. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / J. Li, Y. Chen, H. Wu [et al.] // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2014. – № 31 (2). – P. 139–148.
44. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis / P. W. Wilson, E. J. Schaefer, M. G. Larson [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 1996. – № 16 (10). – P. 1250–1255.

45. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies / Y. Yamazaki, N. Zhao, T. R. Caulfield [et al.] // *Nature reviews Neuroscience*. – 2019. – № 15 (9). – P. 501–518.
46. Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies E / J. Davignon, J. S. Cohn, L. Mabile [et al.] *Clinica Chimica Acta*. – 1999. – № 286. – P. 115–143.
47. Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils. Isoform ApoE4 associates more efficiently than ApoE3 / D. A. Sanan, K. H. Weisgraber, S. J. Russell [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1994. – № 94 (2). – P. 960–969.
48. Apolipoprotein E genotype and schizophrenia / J. Y. Chen, C. Hong, H. Chiu [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 1999. – № 39 (3). – P. 141–143.
49. Apolipoprotein E Variation at the Sequence Haplotype Level: Implications for the Origin and Maintenance of a Major Human Polymorphism / S. M. Fullerton, A. G. Clark, K. M. Weiss [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2000. – № 67 (4). – P. 881–900.
50. Apolipoprotein serum levels related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A. Boico, I. A. Mednova, E. G. Kornetova [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2019. – № 5 (7).
51. Apolipoprotein-E gene variants associated with cardiovascular risk factors in antipsychotic recipients / D. Clark, O. A. Skrobot, I. Adebisi [et al.] // *European Psychiatry*. – 2009. – № 24 (7).
52. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipid disorders, independent of obesity-related traits in Vietnamese children / N. Hong Hanh, B. Thi Nhung, D. Anh Dao [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2016. – № 15.
53. Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain) / R. Rodríguez-Lopez, M. Gonzalez-Carpio, M. V. Serrano [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2010. – № 57 (5). – P. 203–209.
54. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia / C. Cheng, H. Chiu, E. Loh [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – № 36 (1). – P. 205–210.
55. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population / K. Hotta, T. Kitamoto, A. Kitamoto [et al.] // *Journal of Human Genetics*. – 2011. – № 56. – P. 647–651.

56. Association study and meta-analysis of the apolipoprotein gene and schizophrenia / C. Tovilla-Zarate, B. Camarena, R. Apiquian [et al.] // *Gaceta medica de Mexico*. – 2008. – № 144 (2). – P. 79–83.
57. Associations between NOS1AP Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) and QT Interval Duration in Four Racial/Ethnic Groups in the Multi - Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. A. Shah, D. M. Herrington, T. D. Howard [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2013. – V. 18, № 1. – P. 29–40.
58. At-Risk Variant in TCF7L2 for Type II Diabetes Increases Risk of Schizophrenia / T. Hansen, A. Ingason, S. Djurovic [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2011. – № 70 (1). – P. 59–63.
59. Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE / A. B. Martinez-Martinez, E. Torres-Perez, N. Devanney [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2020. – № 138.
60. Bhugra D. The Global Prevalence of Schizophrenia // *PLoS Med*. – 2005. – № 2. – P. 43–54.
61. Bolkan S. Using human brain imaging studies as a guide towards animal models of schizophrenia / S. Bolkan, D. F. Carvalho, C. Kellendonk // *Neuroscience*. – 2016. – № 321. – P. 77–98.
62. Bora E. The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / E. Bora, B. B. Akdede, K. Alptekin // *Psychological medicine*. – 2017. – № 46 (7). – P. 1030–1040.
63. Brenda W. J. H. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2018. – № 20 (1). – P. 63–73.
64. CAPON: A Protein Associated with Neuronal Nitric Oxide Synthase that Regulates Its Interactions with PSD95 / S. R. Jaffrey, A. M. Snowman, M. L. Eliasson [et al.] // *Neuron*. – 1998. – V. 20, № 1. – P. 115–124.
65. Courtney M. J Mechanisms of NOS1AP action on NMDA receptor-nNOS signaling / M. J Courtney, L. L. Li, Y. Y. Lai // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2014. – № 27. – P. 67–89.
66. Critical role of chemokine (C-C motif) receptor 2 (CCR2) in the KKAY⁺ ApoE^{-/-} mouse model of the metabolic syndrome / H. G. Martinez, M. P. Quinones, F. Jimenez [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – № 54 (10). – P. 2660–2668.
67. Decoding of lipoprotein-receptor interactions: properties of ligand binding modules governing interactions with apolipoprotein E / M. Guttman, H. Prieto, J. E. Croy [et al.] // *Biochemistry*. – 2011. – № 49 (6). – P. 1207–1216.

68. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia / A. I. Green, C. M. Canuso, Mark. J. Brenner [et al.] // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2003. – № 26. – P. 115–139.
69. Dexas1 mediates glucocorticoid-associated adipogenesis and diet-induced obesity / J. Y. Cha, H. J. Kim, J. H. Yu [et al.] // *PNAS*. – 2013. – V. 110. – P. 575–580.
70. Differential M 6A, M 6Am, and M1A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm / W. Jiangbo, F. Liu, Z. Lu [et al.] // *Molecular cell*. – 2018. – № 6. – P. 937–985.
71. Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Polymorphisms Are Associated with Physical Activity, Food Intake, Eating Behaviors, Psychological Health, and Modeled Change in Body Mass Index in Overweight/Obese Caucasian Adults / J. Harbron, L. Merwe, M. G. Zaahl [et al.] // *Nutrients*. – 2014. – № 6 (8). – P. 3130–3152.
72. FTO alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase [Homo sapiens (human)] [Электронный ресурс] // NCBI: National Center for Biotechnology Information. – Электрон. дан. – 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79068> (дата обращения: 10.05.2021);
73. FTO Is a Relevant Factor for the Development of the Metabolic Syndrome in Mice / K. Ikels, S. Kuschel, J. Fischer [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – № 9 (8).
74. FTO mediates cell-autonomous effects on adipogenesis and adipocyte lipid content by regulating gene expression via 6mA DNA modifications / M. Carli, C. A. LeDuc, Y. Zhang [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2018. – V. 59, № 8. – P. 1446–1460.
75. Gao H. X. International Diabetes Federation World Diabetes Congress 2015 / H. X. Gao, E. E. Regier, K. L. Close // *Medical Principles and Practice*. – 2016. – № 8 (3).
76. Gene Expression Regulation Mediated Through Reversible m6A RNA Methylation / Y. Fu, D. Dominissini, G. Rechavi [et al.] // *Nature Reviews Genetics*. – 2014. – V. 15, № 5. – P. 293–306.
77. Generation and characterization of a mouse model of the metabolic syndrome: apolipoprotein E and aromatase double knockout mice / N. J. A. Scott, V. A. Cameron, S. Raudsepp [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2012. – V. 302, № 5.
78. Genetic association of APOA5 and APOE with metabolic syndrome and their interaction with health-related behavior in Korean men / K. Y. Son, H. Son, J. Chae [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2015. – № 14 (13).

79. Genetic Factors of Nitric Oxide's System in Psychoneurologic Disorders / R. F. Nasyrova, P. V. Moskaleva, E. E. Vaiman [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – V. 21, № 5. – P. 11–34.
80. Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels / P. Knijff, A. M. Maagdenberg, R. R. Frants [et al.] // Human mutation. – 1994.
81. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis / H. Wang, S. Dong, Hui Xu [et al.] // Molecular Biology Reports. – 2012. – № 39 (5). – P. 5691–5698.
82. Genetic Variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) Gene and Risk of Alzheimer's Disease / C. Reitz, G. Tosto, R. Mayeux [et al.] // PLoS One. – 2012. – № 7 (12).
83. Genetic variation in NOS1AP is associated with sudden cardiac death: evidence from the Rotterdam Study / M. Eijgelsheim, C. Newton-Cheh, A. Aarnoudse [et al.] // Human molecular genetics. – 2009. – V. 17, № 21. – P. 13–18.
84. Genetic variation in the NOS1AP gene is associated with the incidence of diabetes mellitus in users of calcium channel blockers / M. L. Becker, L. E. Visser, C. Newton-Cheh [et al.] // Diabetologia. – 2008. – V. 51. – P. 38–40.
85. Genome-wide scan for metabolic syndrome and related quantitative traits in Hong Kong Chinese and confirmation of a susceptibility locus on chromosome 1q21-q25 / M. C. Ng, W. Y. So, V. K. Lam [et al.] // Diabetes. – 2004. – V. 53, № 10. – P. 76–83.
86. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia / E. Fernandez-Egea, M. Bernardo, E. Parellada [et al.] // Schizophrenia Research. – 2008.
87. GLUT4 content decreases along with insulin resistance and high levels of inflammatory markers in rats with metabolic syndrome / N. M. Leguisamo, A. M. Lehen, U. F. Machado [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2012. – № 100.
88. Huang Y. Apolipoprotein E: Structure and Function in Lipid Metabolism, Neurobiology, and Alzheimer's Diseases / Y. Huang, R.W. Mahley // American Journal of Human Genetics. – 2014. – № 72. – P. 7–12.
89. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology / Y. Huang, C. Battistuzzi, M. A. Oquendo [et al.] // The International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2004. – №7 (1). P. 441–451.
90. Hypothalamic-Specific Manipulation of Fto, the Ortholog of the Human Obesity Gene FTO, Affects Food Intake in Rats / Y. L. Tung, E. Ayuso, X. Sha [et al.] // Ploce one. – 2010. – № 5 (1). [Электронный ресурс] // NCBI: National Center for Biotechnology

Information. – Электрон. дан. – 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808248/> (дата обращения: 10.06.2021);

91. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome // IDF. – 2006. – 24 p.

92. Jeon S. W. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome / S. W. Jeon, Y. Kim // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – № 18.

93. Jones N. S. The Synergistic Effects of APOE Genotype and Obesity on Alzheimer's Disease Risk / N. S. Jones, G. W. Rebeck // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – № 20 (1).

94. Kockx M. Cell-specific production, secretion, and function of apolipoprotein E / M. Kockx, M. Traini, L. Kritharides // Journal of Molecular Biology. – 2018. – № 96 (5). – P. 361–371.

95. Lack of hepatic ApoE does not influence early A β deposition: observations from a new APOE knock-in model / T. V. Huyn, C. Wang, A. C. Tran [et al.] // Molecular Neurodegeneration. – 2019. – № 17 (14).

96. Linkage of the metabolic syndrome to 1q23-q31 in Hispanic families: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study Family Study / C. D. Langefeld, L. E. Wagenknecht, J. I. Rotter [et al.] // Diabetes. – 2004. – V. 53, № 4. – P. 70–84.

97. Low density lipoprotein receptor-related protein mediates uptake of cholesteryl esters derived from apoprotein E-enriched lipoproteins / R. C. Kowal, J. Herz, J. L. Goldstein [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1989. – № 86 (15). – P. 10–14.

98. Mahley R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology // Science. – 1988. – № 48 (52). – P. 622–630.

99. Mahley R. W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders // Journal of Molecular Medicine. – 2016. – № 94. – P. 739–746.

100. Merkestein M. Role of FTO in Adipocyte Development and Function: Recent Insights / M. Merkestein, D. Sellayah // International Journal of Endocrinology. – 2015. [Электронный ресурс] // NCBI: National Center for Biotechnology Information. – Электрон. дан. – 2020. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695642/> (дата обращения: 10.06.2021);

101. Metabolic profile of antipsychotic-naïve individuals with non-affective psychosis / E. Fernandez-Egea, M. Bernardo, T. Donner [et al.] // The British Journal of Psychiatry. – 2009. – № 194. – P. 434–438.

102. Multivariate linkage scan for metabolic syndrome traits in families with type 2 diabetes / K. L. Edwards, J. Y. Wan, C. M. Hutter [et al.] // *Obesity*. – 2011. – V. 19, № 6. – P. 35–43.
103. Mutation screening of NOS1AP gene in a large sample of psychiatric patients and controls / R. Delorme, C. Betancur, I. Scheid [et al.] // *BMC Medical genetics*. – 2010. – V. 5, № 11. – P. 111–118.
104. NOS1AP Functionally Associates with YAP To Regulate Hippo Signaling / L. Clattenburg, M. Wigerius, J. Qi [et al.] // *Molecular and cellular biology*. – 2015. – V. 35, № 13. – P. 65–77.
105. NOS1AP nitric oxide synthase 1 adaptor protein [Homo sapiens (human)] [Электронный ресурс] // NCBI : gene. – NCBI, U.S. National Library of Medicine., 1988. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9722> (дата обращения: 20.05.2021).
106. Owen M. J. Schizophrenia / M. J. Owen, A. Sawa, P. B. Mortensen // *Lancet*. – 2016. – № 388. – P. 86–97.
107. Paley C. A. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? / C. A. Paley, M. I. Johnson // *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. – 2018. – № 10 (7).
108. Papanastasiou E. Interventions for the metabolic syndrome in schizophrenia: a review // *The British Journal of Psychiatry*. – 2012. – № 3. – P. 141–162.
109. Parental History of Type 2 Diabetes in Patients with Nonaffective Psychosis / E. Fernandez-Egea, B. Miller, M. Bernardo [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2008. – № 98. – P. 302–306.
110. Peters T. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation / T. Peters, K. Ausmeier, U. Rüther // *Mammalian Genome*. – 1999. – № 10. – P. 983–986.
111. Positive Association Between rs10918859 of the NOS1AP Gene and Coronary Heart Disease in Male Han Chinese / Y. Huang, J. Lian, R. S. Huang [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2013. – V. 17, № 1. – P. 25–29.
112. Nolan P. B. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis // *Preventive Medicine Reports*. – 2017. – № 7. – P. 211–215.
113. Rebeck G. W. The role of APOE on lipid homeostasis and inflammation in normal brains // *Journal of Lipid Research*. – 2017. – № 58 (8). – P. 1493–1499.

114. Replication of 6 Obesity Genes in a Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies from Diverse Ancestries / L. Tan, H. Zhu, H. He [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9 (5).
115. Research progress in NOS1AP in neurological and psychiatric diseases / J. E. Wangc, L. I. Jinc, Y. F. Zhu [et al.] // Brain Research Bulletin. – 2016. – V. 125. – P. 99–105.
116. Rhea E. M. ApoE and cerebral insulin: Trafficking, receptors, and resistance / E. M. Rhea, J. R. William, A. Banksab // Gaceta medica de Mexico. – 2015. – № 15 (175).
117. Saklayen M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome // Current Hypertension Reports. – 2018. – № 20 (2).
118. Schizophrenia and antipsychotics associated with the metabolic syndrome. An overview / A. M. Scheepers-Hoeks, S. W. Wessels-Basten, M. J. Scherders [et al.] // Tijdschrift voor Psychiatrie. – 2008. – № 50 (10).
119. Seven weeks of Western diet in apolipoprotein-E-deficient mice induce metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis with liver fibrosis / R. Schierwagen, L. Maybüchen, S. Zimmer [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – № 5.
120. Structure of the minimal interface between ApoE and LRP / M. Guttman, J. H. Prieto, T. M. Handel [et al.] // Journal of Molecular Biology. – 2010. – № 398 (2). – P. 306–319.
121. The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case- control study / M. S. Khella, N. M. Hamdy, A. I. Amin [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2017. – № 101.
122. The APOE -219G/T and +113G/C polymorphisms affect insulin resistance among Turks / E. Komurcu-Bayrak, A. Onat, B. Yuzbasiogullari [et al.] // Metabolism. – 2011. – № 60 (5). – P. 55–63.
123. The ApoE^{-/-} mouse model: a suitable model to study cardiovascular and respiratory diseases in the context of cigarette smoke exposure and harm reduction / G. Lo Sasso, W. K. Schlage, S. Boué [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2016. – № 14 (146).
124. The Demethylase Activity of FTO (Fat Mass and Obesity Associated Protein) Is Required for Preadipocyte Differentiation / M. Zhang, Y. Zhang, J. Ma [et al.] // PLOS One. – 2015. – V. 10, № 7.

125. The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice / X. Gao, Y. Shin, M. Li [et al.] // PLoS One. – 2010. – № 5 (11).
126. The fat-mass and obesity-associated (FTO) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women / T. Ahmad, D. I. Chasman, S. Mora [et al.] // American Heart Journal. – 2010. – V. 160, № 6. – P. 1163–1169.
127. The FTO Gene and Measured Food Intake in Children / J. Wardle, C. Llewellyn, S. Sanderson [et al.] // International journal of obesity. – 2009. – № 33 (1). – P. 42–45.
128. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating / M. Tanofsky-Kraff, J. C. Han, K. Anandalingam [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2009. – № 90 (6). – P. 1483–1488.
129. The genetic variation rs12143842 in NOS1AP increases idiopathic ventricular tachycardia risk in Chinese Han populations / R. Zhang, F. Chen, H. Yu [et al.] // Scientific reports. – 2017. – № 7. – P. 74–88.
130. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders / A. S. Gibbons, M. Udawela, W. J. Jeon [et al.] // Frontiers in Bioscience. – 2011. – № 1. – P. 962–979.
131. The Obesity Related Gene, FTO, Interacts with APOE, and is Associated with Alzheimer's Disease Risk: A Prospective Cohort Study / K. Lina W. Xu, H. Wang [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. – 2011. – № 3 (12). – P. 461–469.
132. The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase / T. Gerken, C. A. Girard, Y. L. Tung [et al.] // Science. – 2007. – V. 318, № 5855. – P. 1469–1472.
133. Variation in the FTO Gene Influences Food Intake but not Energy Expenditure / A. Haupt, C. Thamer, H. Staiger [et al.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2009. – № 117 (4). – P. 194–197.
134. Yasria S. Association of FTO rs9939609 with Obesity / S. Yasria, V. Wiwanitkit // Medical Principles and Practice. – 2018. – № 27 (5).

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

СЛУЖЕБНАЯ ЗАПИСКА

Прошу разрешить размещение текста моей магистерской диссертации «Варианты полиморфных генов *APOE*, *FTO* И *NOS1AP* как потенциальные маркеры метаболического синдрома у пациентов с шизофренией», 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



Л. А. Борисова



В. Н. Стегний

Отчет о проверке на заимствования №1



Автор: darina.18.97@mail.ru / ID: 3927760

Проверяющий: darina.18.97@mail.ru / ID: 3927760

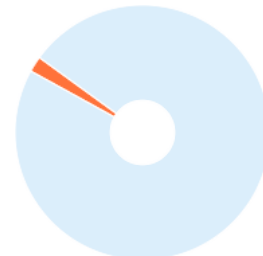
Отчет предоставлен сервисом «Антиплагиат» - users.antiplagiat.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ДОКУМЕНТЕ

№ документа: 78
Начало загрузки: 08.06.2021 14:03:15
Длительность загрузки: 00:00:02
Имя исходного файла:
Магистерская_Лилия_2021_ed.pdf
Название документа:
Магистерская_Лилия_2021_ed
Размер текста: 99 кБ
Символов в тексте: 101166
Слов в тексте: 12477
Число предложений: 1747

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОТЧЕТЕ

Начало проверки: 08.06.2021 14:03:18
Длительность проверки: 00:00:18
Комментарии: не указано
Модули поиска: Интернет



ЗАИМСТВОВАНИЯ

2,49%

САМОЦИТИРОВАНИЯ

0%

ЦИТИРОВАНИЯ

0%

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ

97,51%

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	Доля в тексте	Источник	Актуален на	Модуль поиска	Блоков в отчете	Блоков в тексте
[01]	1,58%	1,58%	Диссертация http://1spbgmu.ru	12 Дек 2016	Интернет	16	16
[02]	0,4%	0,98%	View PDF ... https://translational-medicine.biomedcentral.com	01 Мая 2020	Интернет	4	11
[03]	0,52%	0,52%	NOS1APvariant associated with incidence of type 2 diabetes in calcium channel blocker users in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study https://doi.org	08 Фев 2020	Интернет	6	6