

УДК: 615.065:615.214.21:616.008.9  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>

Обзор | Review



# Циркулирующие микроРНК — перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1

Н.А. Шнайдер<sup>1,2,✉</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>1,3</sup>, Н.А. Пекарец<sup>1</sup>, В.В. Гречкина<sup>1</sup>, М.М. Петрова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация

✉ Шнайдер Наталья Алексеевна [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

## РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** Антипсихотик-индуцированный метаболический синдром (АИМетС) является распространенной нежелательной реакцией при фармакотерапии психических расстройств и болезней зависимости. Однако чувствительность и специфичность известных биохимических биомаркеров в крови могут быть недостаточными для оценки безопасности психофармакотерапии и риска развития АИМетС в связи с индивидуальными различиями метаболизма антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Циркулирующие микроРНК в крови рассматриваются как новые перспективные эпигенетические биомаркеры АИМетС.

**ЦЕЛЬ.** Оценить возможность использования циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики АИМетС.

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведен анализ результатов фундаментальных и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК, влияющих на основные звенья патогенеза и прогрессирования АИМетС, опубликованных в период 2012–2024 гг. Представлены новые международные подходы к использованию основных и дополнительных клинических и биохимических биомаркеров АИМетС, показаны преимущества использования микроРНК в качестве эпигенетических биомаркеров АИМетС. Приведены обобщенные данные о роли микроРНК в механизмах развития АИМетС, включая окислительный стресс, системное воспаление, дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов и глюкозы, регуляцию аппетита, изменение экспрессии нейропептида Y, чувствительности к лептину, экспрессии орексина, уровней тестостерона, тиреоидных гормонов и паратиреоидного гормона.

**ВЫВОДЫ.** Выявление изменений уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в доступных образцах (кровь, слюна, моча) перспективно как одна из альтернативных методологий прогнозирования и диагностики АИМетС. Во второй части обзора будет рассмотрена роль циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров развития основных проявлений МетС, АИМетС, а также распределение сигнатур микроРНК в зависимости от риска развития АИМетС.

© Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Насырова, Н.А. Пекарец, В.В. Гречкина, М.М. Петрова, 2025

**Ключевые слова:** антипсихотики; антипсихотик-индуцированный метаболический синдром; метаболический синдром; ранняя диагностика; циркулирующие микроРНК; нежелательная реакция; эпигенетический биомаркер; персонализированная оценка риска; психические расстройства

**Для цитирования:** Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Пекарец Н.А., Гречкина В.В., Петрова М.М. Циркулирующие микроРНК – перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):344–358. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Потенциальный конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Circulating MicroRNAs Are Promising Biomarkers for Assessing the Risk of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome (Review): Part 1

Natalia A. Shnayder<sup>1,2,✉</sup>, Regina F. Nasyrova<sup>1,3</sup>, Nikolai A. Pekarets<sup>1</sup>, Violetta V. Grechkina<sup>1</sup>, Marina M. Petrova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Personalized Psychiatry and Neurology,  
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,  
3 Bekhterev St., St Petersburg 192019, Russian Federation

<sup>2</sup> Shared Core Facilities “Molecular and Cell Technologies”,  
Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,  
1 Partisan Zheleznik St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

<sup>3</sup> Tula State University,  
92 Lenin Ave, Tula 300012, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Antipsychotic-induced metabolic syndrome (AIMetS) is a common adverse reaction to the pharmacotherapy of psychiatric and addiction disorders. However, interindividual variability in the metabolism of antipsychotics may limit the sensitivity and specificity of known blood-based biochemical biomarkers of AIMetS for assessing the safety of psychopharmacotherapy and the risk of AIMetS in patients with schizophrenia spectrum disorders. In recent years, circulating microRNAs have been considered as new and promising epigenetic biomarkers of AIMetS.

**AIM.** This study aimed to evaluate the potential of circulating microRNAs as epigenetic biomarkers for the prediction and early diagnosis of AIMetS.

**DISCUSSION.** The authors analysed the results of academic and clinical research published from 2012 to 2024 with a focus on the role of circulating microRNAs involved in the key AIMetS pathogenesis and progression pathways. This review presents novel international approaches to using primary and additional clinical and biochemical biomarkers of AIMetS and demonstrates the advantages of microRNAs as epigenetic biomarkers of AIMetS. The article summarises data on the roles of microRNAs in the mechanisms of AIMetS development (oxidative stress, systemic inflammation, adipocyte differentiation, lipid and glucose metabolism, appetite regulation, and changes in neuropeptide Y and orexin expression, leptin sensitivity, and testosterone, thyroid and parathyroid hormone levels).

**CONCLUSIONS.** Detecting changes in the expression of circulating microRNAs in easily accessible samples (blood, saliva, urine, etc.) is a promising alternative method for predicting and diagnosing AIMetS. The second part of this review will explore the role of circulating microRNAs as epigenetic biomarkers for developing the main manifestations of MetS and AIMetS and will classify microRNA signatures according to the risk of developing AIMetS.

**Keywords:** antipsychotics; antipsychotic-induced metabolic syndrome; metabolic syndrome; early diagnosis; circulating microRNAs; adverse drug reaction; epigenetic biomarker; personalised risk assessment; mental disorders

**For citation:** Shnayder N.A., Nasyrova R.F., Pekarets N.A., Grechkina V.V., Petrova M.M. Circulating microRNAs are promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 1. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):344–358. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотики (АП) относятся к препаратам первого выбора для лечения расстройств шизофренического спектра (РШС), но их применение сопряжено с высоким риском развития АП-индуцированного метаболического синдрома (АИМетС) [1]. Метаболический синдром (МетС) представляет собой кластер патологических состояний, включающий центральное (абдоминальное) ожирение, высокое артериальное давление (АД), гипергликемию натощак, триглицеридемию, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови [2]. Увеличение распространенности МетС во многих странах [3] способствует росту показателей смертности населения [4] и экономического бремени заболевания [5]. По оценкам экспертов Международной федерации сахарного диабета (International Diabetes Federation, IDF), у 20–25% взрослого населения мира наблюдается МетС, а вероятность преждевременной смерти пациентов с МетС в 3 раза выше, чем при его отсутствии<sup>1</sup>.

Распространенность АИМетС высокая и варьирует от 37 до 63%, включая его основные компоненты: увеличение массы тела / окружности талии, дислипидемия, инсулинорезистентность / сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия [6]. АИМетС играет определяющую роль в повышении риска преждевременной смертности у пациентов с РШС — преимущественно от сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Негативные метаболические последствия применения АП поражают более половины пациентов психиатрического профиля с самым высоким риском для детей и подростков, являясь серьезным препятствием для длительного лечения социально значимых заболеваний, включая РШС [8, 9].

Поскольку длительный (более 3-х мес.) прием АП может способствовать возникновению АИМетС, в международных клинических реко-

мендациях указана необходимость первоначального (исходного) физического и лабораторного обследования наивных пациентов (до назначения АП), а также последующий мониторинг клинических и лабораторных (биохимических, гормональных) маркеров для раннего выявления и лечения этой нежелательной реакции [10]. Расширение знаний об индивидуальном профиле переносимости хорошо зарекомендовавших себя типичных и атипичных АП и поиск новых биомаркеров АИМетС может способствовать повышению безопасности фармакотерапии РШС и минимизировать риск развития лекарственно-индуцированного метаболического расстройства [11, 12].

Механизмы, лежащие в основе развития АИМетС, пока недостаточно ясны, а психиатрам доступно лишь несколько смягчающих (снижение дозы АП или завершение этапа активной терапии РШС с использованием АП, вызвавшего это состояние) или альтернативных (оптимизация образа жизни пациента с РШС, коррекция диеты) вариантов коррекции этой АП-индуцированной нежелательной реакции [13]. Это определяет важность поиска новых путей прогнозирования и ранней диагностики АИМетС, в том числе с использованием эпигенетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск развития нежелательных реакций психофармакотерапии с более высокой чувствительностью, чем при использовании классических подходов [14]. К таким перспективным эпигенетическим биомаркерам относятся циркулирующие малые не кодирующие рибонуклеиновые кислоты (микроРНК) [15–17], которые играют важную роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов.

**Цель работы** — оценить возможность использования циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров для прогнозирования и ранней диагностики АИМетС.

<sup>1</sup> The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF; 2006. <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>

Проведен анализ фундаментальных и клинических исследований, посвященных циркулирующим микроРНК как эпигенетическим биомаркерам основных механизмов развития MetC и АИМетС, поступивших в базы данных Google Scholar, PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU в период 2014–2024 гг. Ключевые слова для поиска: «метаболический синдром», «антипсихотик», «антипсихотик-индуцированный метаболический синдром», «эпигенетический биомаркер», «микроРНК», «metabolic syndrome», «antipsychotic», «antipsychotic-induced metabolic syndrome», «epigenetic biomarker», «microRNAs». Критерии включения: тип доступа — открытый доступ к полнотекстовой версии публикации на русском или английском языке; тип публикации — оригинальная статья, систематический обзор, метаанализ, Кокрейновский обзор. Критерии исключения: дублирующие публикации, диссертации и авторефераты диссертаций, опубликованные на правах рукописи.

В проанализированных нами публикациях изменение уровней экспрессии циркулирующих микроРНК оценивалось исследователями в крови (плазме, сыворотке, экзосомах, мононуклеарах).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Диагностические критерии антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома

Согласно новому определению IDF<sup>2</sup> (2023 г.) для постановки диагноза MetC у пациента должно быть: центральное ожирение (увеличение окружности талии (*табл. 1*, опубликована на сайте журнала<sup>3</sup>) по сравнению с этническими нормами) плюс любые два из следующих маркеров: уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение триглицеридемии; уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови  $< 40$  мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и  $< 50$  мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение этого нарушения липидного обмена; повышение систолического АД  $\geq 130$  мм рт. ст., повышение диастолического АД  $\geq 85$  мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; уровень глюкозы в плазме крови натощак

$\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа (если  $> 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л), то настоятельно рекомендуется проведение теста на толерантность к глюкозе). В 2023 г. экспертами IDF также разработаны дополнительные клинические и лабораторные (биохимические, гормональные) маркеры MetC (*табл. 2*, опубликована на сайте журнала<sup>4</sup>, при составлении использованы также материалы [14, 18, 19]).

Биомаркеры могут использоваться не только для классификации, оценки индивидуального риска развития и прогрессирования психических расстройств и коморбидных заболеваний у конкретного пациента, но и для оценки безопасности и риска классических и новых терапевтических стратегий [20], включая риск развития MetC у пациентов с РШС: как первичного, так и вторичного (лекарственно-индуцированного), как в случае с АИМетС [8]. В последние годы паттерн лабораторных биомаркеров АИМетС значительно расширился в результате проведения российских и зарубежных фундаментальных и клинических исследований (*табл. 3*).

На основе результатов исследования указанных лабораторных биомаркеров предложено диагностировать три варианта АИМетС у пациентов с РШС, получающих АП в течение 3 мес. и более: определенный, возможный и вероятный [14].

*Определенный АИМетС* характеризуется наличием  $\geq 3$  клинических критериев MetC в соответствии с действующими международными критериями IDF или Отчета по лечению взрослых III Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III — ATP III / National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III-advanced — ATP III-A)<sup>5</sup> на фоне приема АП в течение  $\geq 3$  мес. в режиме моно- или политерапии;  $\geq 3$  дополнительных биомаркеров АИМетС в крови (плазме и сыворотке) и  $\geq 3$  маркеров АИМетС в моче.

*Возможный АИМетС* характеризуется наличием от 1 до 3 клинических критериев MetC в соответствии с действующими международными критериями (ATP III, ATP III-A или IDF) на фоне приема АП в течение  $\geq 3$  мес. в режиме

<sup>2</sup> The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF; 2006. <https://idf.org/media/uploads/2023/05/attachments-30.pdf>

<sup>3</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

<sup>4</sup> <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

<sup>5</sup> National Cholesterol Education Program High Blood Cholesterol ATP III Guidelines At-A-Glance: Quick Desk Reference. <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>

**Таблица 3.** Основные и дополнительные лабораторные биомаркеры антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома, идентифицируемые в крови<sup>6</sup> [14, 21–26]

**Table 3.** Primary and additional blood-based laboratory biomarkers of antipsychotic-induced metabolic syndrome<sup>6</sup> [14, 21–26]

| Биомаркер<br><i>Biomarker</i>                                                                | Норма<br><i>Reference value</i>      | Уровень при<br>МетС<br><i>Levels in MetS</i> | Симптом МетС<br><i>MetS symptom</i>                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Основные лабораторные биомаркеры / <i>Primary laboratory biomarkers</i></b>               |                                      |                                              |                                                                                                                                          |
| Глюкоза, мг/дл<br><i>Glucose, mg/dL</i>                                                      | <100                                 | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину<br><i>Insulin resistance</i>                                                                                   |
| Инсулин, мкЕд/мл<br><i>Insulin, <math>\mu</math>U/mL</i>                                     | 2,6–24,9                             | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину<br><i>Insulin resistance</i>                                                                                   |
| Аполипопротеин В, г/л<br><i>Apolipoprotein B, g/L</i>                                        | 0,6–1,33                             | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину.<br>Дислипидемия.<br>Центральное ожирение<br><i>Insulin resistance.<br/>Dyslipidaemia.<br/>Central obesity</i> |
| Липопротеины высокой плотности, ммоль/л<br><i>High-density lipoproteins, mmol/L</i>          | 0,7–1,7                              | Низкий<br><i>Low</i>                         | Резистентность к инсулину<br><i>Insulin resistance</i>                                                                                   |
| Липопротеины низкой плотности, ммоль/л<br><i>Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L</i> | <2,6                                 | Высокий<br><i>High</i>                       | Дислипидемия.<br>Центральное ожирение<br><i>Dyslipidaemia.<br/>Central obesity</i>                                                       |
| Мочевая кислота, мкмоль/л<br><i>Uric acid, <math>\mu</math>mol/L</i>                         | М/М: 202,3–416,5<br>Ж/Ф: 142,8–339,2 | Высокий<br><i>High</i>                       | Ожирение<br><i>Obesity</i>                                                                                                               |
| Альдостерон, пг/мл<br><i>Aldosterone, pg/mL</i>                                              | 25–315                               | Высокий<br><i>High</i>                       | Артериальная гипертензия<br><i>High blood pressure</i>                                                                                   |
| С-пептид, нг/мл<br><i>C-peptide, ng/mL</i>                                                   | 1,1–4,4                              | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину<br><i>Insulin resistance</i>                                                                                   |
| <b>Дополнительные лабораторные биомаркеры / <i>Additional laboratory biomarkers</i></b>      |                                      |                                              |                                                                                                                                          |
| Сиаловая кислота, ммоль/л<br><i>Sialic acid, mmol/L</i>                                      | 2,00–2,33                            | Высокий<br><i>High</i>                       | Ишемическая болезнь сердца.<br>Системное воспаление<br><i>Coronary heart disease.<br/>Systemic inflammation</i>                          |
| Адипонектин, г/л<br><i>Adiponectin, g/L</i>                                                  | 0,6–1,33                             | Низкий<br><i>Low</i>                         | Резистентность к инсулину<br><i>Insulin resistance</i>                                                                                   |
| Химерин, нг/мл<br><i>Chimerin, ng/mL</i>                                                     | 116,00–157,50                        | Высокий<br><i>High</i>                       | Центральное ожирение.<br>Ишемическая болезнь сердца<br><i>Central obesity.<br/>Coronary heart disease</i>                                |
| Грелин, нг/л<br><i>Ghrelin, ng/L</i>                                                         | 0–100                                | Низкий<br><i>Low</i>                         | Центральное ожирение<br><i>Central obesity</i>                                                                                           |
| Лептин, нг/мл<br><i>Leptin, ng/mL</i>                                                        | М/М: 2–5,6<br>Ж/Ф: 3,7–11,1          | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину.<br>Резистентность к лептину<br><i>Insulin resistance.<br/>Leptin resistance</i>                               |

<sup>6</sup> [https://www.biovendor.com/file/5881/PDS\\_67\\_HOME\\_ENG.004.A\\_EV.pdf?version=202303080807](https://www.biovendor.com/file/5881/PDS_67_HOME_ENG.004.A_EV.pdf?version=202303080807)  
<https://www.abcam.com/products/elisa-kits/human-mcp-1-elisa-kit-ab179886.html>  
[https://practical-haemostasis.com/Fibrinolysis/pai\\_1.html](https://practical-haemostasis.com/Fibrinolysis/pai_1.html)  
<https://www.athensresearch.com/products/human-proteins/retinol-binding-protein-human-plasma-rbp-4>  
<https://www.randox.com/superoxide-dismutase-ransod/>

Продолжение таблицы 3  
Table 3 (continued)

| Биомаркер<br><i>Biomarker</i>                                                                                            | Норма<br><i>Reference value</i>                                                                                                                                                                                                                                                  | Уровень при<br>МетС<br><i>Levels in MetS</i> | Симптом МетС<br><i>MetS symptom</i>                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оментин, нг/мл<br><i>Omentin, ng/mL</i>                                                                                  | М/М (18–29 лет/ <i>years</i> ):<br>200–960<br>М/М (30–39 лет/ <i>years</i> ):<br>252–712<br>М/М (40–49 лет/ <i>years</i> ):<br>272–784<br>Ж/Ф (15–29 лет/ <i>years</i> ):<br>242–764<br>Ж/Ф (30–37 лет/ <i>years</i> ):<br>236–560<br>Ж/Ф (38–49 лет/ <i>years</i> ):<br>220–600 | Низкий<br><i>Low</i>                         | Центральное ожирение.<br>Эндотелиальная дисфункция.<br>Ишемическая болезнь сердца<br><i>Central obesity.</i><br><i>Endothelial dysfunction.</i><br><i>Coronary heart disease</i>  |
| Паратиреоидный гормон, пг/мл<br><i>Parathyroid hormone, pg/mL</i>                                                        | 15,0–65,0                                                                                                                                                                                                                                                                        | Высокий<br><i>High</i>                       | Сердечно-сосудистые заболевания<br><i>Cardiovascular diseases</i>                                                                                                                 |
| Тестостерон, нмоль/л<br><i>Testosterone, nmol/L</i>                                                                      | М/М (18–55 лет/ <i>years</i> ):<br>8,64–29,0<br>Ж/Ф (18–55 лет/ <i>years</i> ):<br>0,29–1,67                                                                                                                                                                                     | Низкий<br><i>Low</i>                         | Центральное ожирение<br><i>Central obesity</i>                                                                                                                                    |
| Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл<br><i>Thyroid-stimulating hormone, μIU/mL</i>                                               | 0,27–4,2                                                                                                                                                                                                                                                                         | Высокий<br><i>High</i>                       | Сердечно-сосудистые заболевания<br><i>Cardiovascular diseases</i>                                                                                                                 |
| Общий билирубин, мкмоль/л<br><i>Total bilirubin, μmol/L</i>                                                              | <21                                                                                                                                                                                                                                                                              | Низкий<br><i>Low</i>                         | Окислительный стресс<br><i>Oxidative stress</i>                                                                                                                                   |
| Белок, связывающий жирные<br>кислоты в адипоцитах, нг/мл<br><i>Adipocyte fatty acid-binding protein,</i><br><i>ng/mL</i> | <6,2                                                                                                                                                                                                                                                                             | Высокий<br><i>High</i>                       | Центральное ожирение.<br>Кардиометаболические<br>заболевания<br><i>Central obesity.</i><br><i>Cardiometabolic diseases</i>                                                        |
| Растворимый сывороточный<br>лиганд CD40, нг/мл<br><i>Serum soluble ligand CD40, ng/mL</i>                                | <3,5                                                                                                                                                                                                                                                                             | Высокий<br><i>High</i>                       | Системное воспаление.<br>Ишемическая болезнь сердца<br><i>Systemic inflammation.</i><br><i>Coronary artery disease</i>                                                            |
| Цистатин С, мг/л<br><i>Cystatin C, mg/L</i>                                                                              | 0,5–1,2                                                                                                                                                                                                                                                                          | Высокий<br><i>High</i>                       | Артериальная гипертензия<br><i>High blood pressure</i>                                                                                                                            |
| Ферритин, мкг/л<br><i>Ferritin, μg/L</i>                                                                                 | М/М: 20–250<br>Ж/Ф: 10–120                                                                                                                                                                                                                                                       | Противоречивые<br><i>Contradictory</i>       | Окислительный стресс<br><i>Oxidative stress</i>                                                                                                                                   |
| Фибриноген, г/л<br><i>Fibrinogen, g/L</i>                                                                                | 1,8–3,5                                                                                                                                                                                                                                                                          | Высокий<br><i>High</i>                       | Артериальная гипертензия.<br>Ишемическая болезнь сердца<br><i>High blood pressure.</i><br><i>Coronary artery disease</i>                                                          |
| Фактор роста фибробластов 21,<br>пг/мл<br><i>Fibroblast growth factor 21, pg/mL</i>                                      | М/М: 3,6–1021,4<br>Ж/Ф: 65,3–1209,8                                                                                                                                                                                                                                              | Высокий<br><i>High</i>                       | Центральное ожирение.<br>Атеросклероз<br><i>Central obesity.</i><br><i>Atherosclerosis</i>                                                                                        |
| Моноцитарный хемотаксический<br>протеин-1, пг/мл<br><i>Monocytic chemotactic protein-1,</i><br><i>pg/mL</i>              | 4,7–300,0                                                                                                                                                                                                                                                                        | Высокий<br><i>High</i>                       | Ишемическая болезнь сердца<br><i>Coronary artery disease</i>                                                                                                                      |
| Ингибитор активатора<br>плазминогена-1, нг/мл<br><i>Plasminogen activator</i><br><i>inhibitor-1, ng/mL</i>               | 5,0–40,0                                                                                                                                                                                                                                                                         | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину.<br>Ишемическая болезнь сердца<br><i>Insulin resistance.</i><br><i>Coronary artery disease</i>                                                          |
| Ретинол-связывающий белок 4,<br>мкг/мл<br><i>Retinol-binding protein 4, μg/mL</i>                                        | 11,0–40,0                                                                                                                                                                                                                                                                        | Высокий<br><i>High</i>                       | Центральное ожирение.<br>Резистентность к инсулину.<br>Сердечно-сосудистые заболевания<br><i>Central obesity.</i><br><i>Insulin resistance.</i><br><i>Cardiovascular diseases</i> |
| Фактор некроза опухоли альфа,<br>пг/мл<br><i>Tumour necrosis factor alpha, pg/mL</i>                                     | <8,1                                                                                                                                                                                                                                                                             | Высокий<br><i>High</i>                       | Ишемическая болезнь сердца<br><i>Coronary artery disease</i>                                                                                                                      |

Продолжение таблицы 3  
Table 3 (continued)

| Биомаркер<br><i>Biomarker</i>                                                                                    | Норма<br><i>Reference value</i> | Уровень при<br>МетС<br><i>Levels in MetS</i> | Симптом МетС<br><i>MetS symptom</i>                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Окисленный липопротеин низкой плотности, МЕ/л<br><i>Oxidised low-density lipoprotein, IU/L</i>                   | 26,0–117,0                      | Высокий<br><i>High</i>                       | Окислительный стресс.<br>Системное воспаление<br><i>Oxidative stress.<br/>Systemic inflammation</i>                                      |
| Аполипопротеин А1, г/л<br><i>Apolipoprotein A1, g/L</i>                                                          | М/М: >1,2<br>Ж/Ф: >1,4          | Низкий<br><i>Low</i>                         | Резистентность к инсулину.<br>Дислипидемия.<br>Центральное ожирение<br><i>Insulin resistance.<br/>Dyslipidaemia.<br/>Central obesity</i> |
| Свободные жирные кислоты, нг/мл<br><i>Free fatty acids, ng/mL</i>                                                | М/М: 8,3–10,9<br>Ж/Ф: 11,4–13,6 | Высокий<br><i>High</i>                       | Резистентность к инсулину<br><i>Insulin resistance</i>                                                                                   |
| Супероксиддисмутаза 1 типа (в эритроцитах), Ед/г<br><i>Superoxide dismutase type 1 (in red blood cells), U/g</i> | 1200,0–2000,0                   | Низкий<br><i>Low</i>                         | Окислительный стресс.<br>Системное воспаление<br><i>Oxidative stress.<br/>Systemic inflammation</i>                                      |
| Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л<br><i>Gamma-glutamyl transferase, U/g</i>                                        | М/М: 10,0–71,0<br>Ж/Ф: 6,0–42,0 | Высокий<br><i>High</i>                       | Окислительный стресс.<br>Системное воспаление<br><i>Oxidative stress.<br/>Systemic inflammation</i>                                      |
| Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А, нг/мл<br><i>Lipoprotein-associated phospholipase A, ng/mL</i>         | <200,0                          | Высокий<br><i>High</i>                       | Сердечно-сосудистые заболевания<br><i>Cardiovascular diseases</i>                                                                        |
| 25-Гидроксивитамин D, нг/мл<br><i>Vitamin D (25-hydroxycholecalciferol), ng/mL</i>                               | 30,0–100,0                      | Низкий<br><i>Low</i>                         | Сердечно-сосудистые заболевания<br><i>Cardiovascular diseases</i>                                                                        |
| Витамин Е (токоферол), мкг/мл<br><i>Vitamin E (tocopherol), µg/mL</i>                                            | 5,0–18,0                        | Низкий<br><i>Low</i>                         | Окислительный стресс<br><i>Oxidative stress</i>                                                                                          |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. МетС — метаболический синдром; М — мужчина, Ж — женщина.

Note. MetS, metabolic syndrome; M, male; F, female.

моно- или политерапии; от 1 до 3 биомаркеров в крови (плазме и сыворотке) или от 1 до 3 биомаркеров в моче.

Вероятный АИМетС характеризуется отсутствием клинических критериев МетС (в соответствии с критериями АТР III, АТР III-A или IDF) после ≥3 мес. приема АП в режиме моно- или политерапии; наличием отдельных (единичных) биомаркеров МетС в крови (плазме и сыворотке) и/или единичных биомаркеров в моче.

Тем не менее отсутствие вышеуказанных клинических и лабораторных биомаркеров МетС у пациентов с психическими расстройствами в течение 3 мес. от старта АП терапии не исключает вероятность развития АИМетС в будущем, если прием АП продолжается. Важен динамический контроль этих биомаркеров у пациентов с возможным АИМетС — 1 раз в 3 мес., с вероятным АИМетС — 1 раз в 6 мес. [14].

Чувствительность и специфичность лабораторных (биохимических и гормональных) биомаркеров АИМетС могут варьировать в широком диапазоне в зависимости от влияния факторов внешней среды (климатогеографических, социокультурных, пищевых), возраста и пола пациентов с психическими расстройствами, влияние могут оказывать также условия забора и хранения образцов. Это побуждает исследователей к поиску новых биомаркеров АИМетС, которые обладали бы лучшим профилем стабильности в образцах крови, а также хорошей воспроизводимостью результатов исследования в различных лабораториях. Циркулирующие микроРНК являются перспективными эпигенетическими биомаркерами [15–17], которые могут содержать информацию о влиянии окружающей среды и образа жизни на здоровье пациента с РШС, а также позволяют отслеживать эффективность

применяемых методов лечения этого психического расстройства [27–30].

### **Эпигенетические биомаркеры антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома**

Достижения в области эпигеномики открыли новые возможности, позволяя диагностировать и контролировать РШС и прогнозировать неблагоприятный ответ на психофармакотерапию более точно, эффективно и быстро [30, 31], чем при использовании классических подходов, основанных на оценке ранее предложенных клинических и биохимических маркеров МетС и АИМетС [15, 16]. Кандидаты в эпигенетические биомаркеры отбираются из огромного количества молекул, вырабатываемых клетками и тканями при МетС и АИМетС в ходе доклинических и клинических исследований, включая микроРНК и посттрансляционные модификации гистонов, которые можно анализировать в широком спектре биологических образцов (плазме крови, сыворотке, слюне, моче, грудном молоке, свежих и замороженных тканях, парафиновых блоках, фиксированных формалином, и др.). МикроРНК стабильны и воспроизводимы при обработке образцов, могут использоваться для прогнозирования развития МетС и АИМетС и их ранней диагностики (идентификации) у пациентов с РШС, а также с целью уточнения информации о естественном течении и исходе [30].

МикроРНК — это короткие некодирующие одноцепочечные РНК (19–25 нуклеотидов), которые участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов посредством специфических взаимодействий с генами-мишенями [32]. МикроРНК играют важную роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов, задействованных в механизмах развития МетС и АИМетС, включая окислительный (оксидативный) стресс [33, 34], системное воспаление [35, 36], дифференцировку адипоцитов и центральное ожирение [35–37], метаболизм липидов и глюкозы [35, 38–50], регуляцию аппетита [51–54, 56], изменение экспрессии нейропептида Y (NPY) [51, 55–57], изменение чувствительности к лептину [36, 56, 57], изменение экспрессии орексина [58, 59], изменение уровней тестостерона [60], тиреоидных гормонов [61] и паратиреоидного гормона [62] (табл. 4). Сигнатура циркулирующих микроРНК в крови у пациентов, получающих АП и имеющих АИМетС, отличается от та-

ковой у наивных пациентов (до назначения АП) и у здоровых людей [33–56, 58–62].

Последние годы активно обсуждается гипотеза, суть которой в том, что циркулирующие микроРНК могут принимать участие в инициации и модификации развития и тяжести течения АИМетС [36, 63, 64], а также МетС, ассоциированного с самим РШС [65–67]. Кроме того, полиморфные варианты в кодирующих микроРНК генах и/или в сайтах связывания генов-мишеней и микроРНК могут изменять уровни экспрессии циркулирующих микроРНК в крови, что также ассоциировано с риском развития и тяжестью течения МетС и АИМетС у пациентов с психическими расстройствами [68, 69].

Циркулирующие микроРНК являются перспективными биомаркерами развития и тяжести АИМетС у пациентов с РШС из-за простоты и доступности получения биологических образцов. Российские и зарубежные исследования последних 10 лет продемонстрировали, что циркулирующие микроРНК, а также опосредованная ими регуляция метаболического ответа на АП, могут рассматриваться как базовый уровень эпигенетического контроля различных патогенетических механизмов развития АИМетС и индивидуальной вариабельности безопасности АП в целом, включая риск развития терапевтической резистентности к АП [70].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проблема ранней диагностики АИМетС, несмотря на высокую частоту его встречаемости при психофармакотерапии, далека от разрешения. В первой части настоящего обзора представлены подходы к спектру и оценке основных и дополнительных клинических и лабораторных маркеров МетС у пациентов с РШС в целом и АИМетС в частности. Используемые ранее классические биомаркеры (биохимические, гормональные) имеют индивидуальную вариабельность и подвержены влиянию как факторов внешней среды, так и особенностей пробоподготовки и хранения биобразцов, что влияет на их стабильность *ex vivo*.

Циркулирующие микроРНК участвуют в инициации и модификации развития всех проявлений АИМетС, включая окислительный стресс, системное воспаление, дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов и глюкозы, регуляцию аппетита, изменение экспрессии нейропептида Y, чувствительности к лептину, экспрессии орексина, уровней тестостерона, тиреоидных гормонов и паратиреоидного гормона. МикроРНК перспективны в качестве

**Таблица 4.** Роль циркулирующих микроРНК в механизмах патогенеза антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома

**Table 4.** Roles of circulating microRNAs in the mechanisms of antipsychotic-induced metabolic syndrome pathogenesis

| Механизм патогенеза<br><i>Pathogenetic mechanism</i>                                                                        | Роль циркулирующих микроРНК<br><i>Role of circulating microRNAs</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Источник<br><i>References</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Окислительный стресс<br><i>Oxidative stress</i>                                                                             | Ингибирование окислительного стресса / <i>Inhibition of oxidative stress</i> :<br>miR-19b, miR-20a, miR-24, miR-99a, miR-125b, miR-141, miR-152, miR-200a, miR-200c, miR-210, miR-221, miR-455, miR-601, miR-626                                                                                                                                                                                             | [33, 34]                      |
|                                                                                                                             | Индукция окислительного стресса / <i>Induction of oxidative stress</i> :<br>miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a, miR-28, miR-29, miR-34a, miR-92a, miR-93, miR-101, miR-106b, miR-128, miR-129, miR-140, miR-142, miR-144, miR-146, miR-148, miR-153, miR-155, miR-181c, miR-193b, miR-320, miR-365, miR-375, miR-383, miR-495, miR-503, miR-802                                                                 |                               |
| Системное воспаление<br><i>Systemic inflammation</i>                                                                        | Противовоспалительное действие / <i>Anti-inflammatory effect</i> :<br>miR-7, miR-9, miR-10a, miR-15a, miR-16, miR-24, miR-31, miR-124, miR-125, miR-126, miR-142, miR-143, miR-146, miR-149, miR-150, miR-210, miR-223, miR-363                                                                                                                                                                              | [35, 36]                      |
|                                                                                                                             | Провоспалительное действие / <i>Pro-inflammatory effect</i> :<br>miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-29a, miR-34a, miR-34c, miR-92a, miR-132, miR-138, miR-155, miR-200, miR-let7a                                                                                                                                                                                                                                 |                               |
| Регуляция адипогенеза и развитие центрального ожирения<br><i>Regulation of adipogenesis, development of central obesity</i> | Ингибирование адипогенеза и препятствие развитию центрального ожирения / <i>Inhibition of adipogenesis and prevention of central obesity</i> :<br>miR-27, miR-27a, miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-130, miR-145, miR-146a, miR-155, miR-181, miR-182, miR-200b, miR-236, miR-363, miR-344, miR-448, miR-4429                                                                                                  | [35, 37–39]                   |
|                                                                                                                             | Индукция адипогенеза и центрального ожирения / <i>Induction of adipogenesis and central obesity</i> :<br>miR-17, miR-20a, miR-21, miR-103, miR-128-1, miR-143, miR-144, miR-146b, miR-148a, miR-194, miR-210, miR-322, miR-375, intronic miR-378                                                                                                                                                             |                               |
| Изменение липидного метаболизма<br><i>Changes in lipid metabolism</i>                                                       | Ингибирование липидного метаболизма / <i>Inhibition of lipid metabolism</i> :<br>miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-34a, miR-128-1, miR-144, miR-148a, miR-223, miR-246b                                                                                                                                                                                                                                         | [38, 60]                      |
|                                                                                                                             | Индукция липидного метаболизма / <i>Induction of lipid metabolism</i> :<br>miR-7, miR-27a, miR-27b, miR-122                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |
| Изменение гомеостаза липопротеинов высокой плотности<br><i>Changes in high-density lipoprotein cholesterol homeostasis</i>  | Повышение уровня липопротеинов высокой плотности / <i>Upregulation of high-density lipoprotein levels</i> :<br>нет данных / <i>no data</i>                                                                                                                                                                                                                                                                   | [38, 40, 41]                  |
|                                                                                                                             | Снижение уровня липопротеинов высокой плотности / <i>Downregulation of high-density lipoprotein levels</i> :<br>miR-33a, miR-33b, miR-128-1, miR-144, miR-148b                                                                                                                                                                                                                                               |                               |
| Изменение гомеостаза липопротеинов низкой плотности<br><i>Changes in low-density lipoprotein cholesterol homeostasis</i>    | Повышение уровня липопротеинов низкой плотности / <i>Upregulation of low-density lipoprotein levels</i> :<br>miR-128-1, miR-148a                                                                                                                                                                                                                                                                             | [40, 42]                      |
|                                                                                                                             | Снижение уровня липопротеинов низкой плотности / <i>Downregulation of low-density lipoprotein levels</i> :<br>miR-30c                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |
| Изменение процессов атерогенеза<br><i>Changes in atherogenesis</i>                                                          | Ингибирование атерогенеза / <i>Inhibition of atherogenesis</i> :<br>miR-30c                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | [38, 41, 42]                  |
|                                                                                                                             | Индукция атерогенеза / <i>Induction of atherogenesis</i> :<br>miR-33, miR-144                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |
| Развитие жирового гепатоза (жировой болезни печени)<br><i>Development of fatty hepatosis (fatty liver disease)</i>          | Усиление развития жирового гепатоза / <i>Contribution to fatty hepatosis development</i> :<br>miR-34a                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | [38]                          |
|                                                                                                                             | Предотвращение развития жирового гепатоза / <i>Prevention of fatty hepatosis development</i> :<br>miR-27a, miR-122, miR-223                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |
| Изменение чувствительности к инсулину<br><i>Changes in insulin sensitivity</i>                                              | Снижение чувствительности к инсулину / <i>Reduction of insulin sensitivity</i> :<br>miR-let7 (мышечная ткань / <i>muscle tissue</i> ), miR-15b, miR-19, miR-29, miR-33a/b (печень/ <i>liver</i> ), miR-103 (жировая ткань / <i>adipose tissue</i> ), miR-107 (жировая ткань / <i>adipose tissue</i> ), miR-145, miR-155, miR-223 miR-378 (печень/ <i>liver</i> ), miR-451-1, miR-802 (печень/ <i>liver</i> ) | [35, 38, 43–45]               |
|                                                                                                                             | Повышение чувствительности к инсулину / <i>Improvement of insulin sensitivity</i> :<br>нет данных / <i>no data</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                               |

Продолжение таблицы 4  
Table 4 (continued)

| Механизм патогенеза<br><i>Pathogenetic mechanism</i>                                                                                                                                        | Роль циркулирующих микроРНК<br><i>Role of circulating microRNAs</i>                                                                                                                                                                                                                                                         | Источник<br><i>References</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Изменение экспрессии и секреции инсулина В-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы<br><i>Changes in insulin expression and secretion by B-cells in the islets of Langerhans</i> | Ингибирование экспрессии и секреции инсулина / <i>Inhibition of insulin expression and secretion:</i><br>miR-7a, miR-26a, miR-29, miR-124a, miR-130a, miR-130b, miR-152, miR-187, miR-200, miR-204, miR-375, miR-802                                                                                                        | [38, 46–50]                   |
|                                                                                                                                                                                             | Активизация экспрессии и секреции инсулина / <i>Activation of insulin expression and secretion:</i><br>miR-24, miR-26, miR-30d, miR-148, miR-182                                                                                                                                                                            |                               |
| Изменение метаболизма глюкозы<br><i>Changes in glucose metabolism</i>                                                                                                                       | Ингибирование гликонеогенеза и метаболизма глюкозы / <i>Inhibition of gluconeogenesis and glucose metabolism:</i><br>miR-7a, miR-26a, miR-27, miR-29, miR-33b, miR-103, miR-107, miR-124, miR-130a, miR-130b, miR-143, miR-152, miR-155, miR-187, miR-200, miR-204, miR-336, miR-375, miR-378, miR-451-1, miR-466b, miR-802 | [38, 43–50]                   |
|                                                                                                                                                                                             | Индукция гликогенеза и метаболизма глюкозы / <i>Induction of glycogenesis and glucose metabolism:</i><br>miR-19, miR-24, miR-26, miR-27a, miR-30d, miR-33, miR-148, miR-182                                                                                                                                                 |                               |
| Изменение регуляции аппетита<br><i>Changes in appetite regulation</i>                                                                                                                       | Подавление аппетита / <i>Suppression of appetite:</i><br>miR-33, miR-103                                                                                                                                                                                                                                                    | [51–54, 56]                   |
|                                                                                                                                                                                             | Возбуждение аппетита / <i>Stimulation of appetite:</i><br>miR-let7a, miR-7a, miR-9, miR-30e, miR-100, miR-132, miR-141, miR-145, miR-200a, miR-218, miR-342, miR-383, miR-384-3p, miR-429, miR-488                                                                                                                          |                               |
| Изменение экспрессии нейропептида Y<br><i>Changes in neuropeptide Y expression</i>                                                                                                          | Повышение экспрессии нейропептида Y / <i>Increased of the neuropeptide Y expression:</i><br>miR-708, miR-2137                                                                                                                                                                                                               | [51, 55]                      |
|                                                                                                                                                                                             | Снижение экспрессии нейропептида Y / <i>Downregulation of neuropeptide Y expression:</i><br>miR-let7b, miR-29b, miR-33, miR-140, miR-143, miR-503                                                                                                                                                                           |                               |
| Изменение чувствительности к лептину<br><i>Changes in leptin sensitivity</i>                                                                                                                | Повышение чувствительности к лептину / <i>Improvement of leptin sensitivity:</i><br>miR-let7a, miR-9, miR-30e, miR-132, miR-145, miR-218, miR-342                                                                                                                                                                           | [35, 56]                      |
|                                                                                                                                                                                             | Снижение чувствительности к лептину / <i>Reduction of leptin sensitivity:</i><br>miR-15a, miR-16, miR-33, miR-200a, miR-200b, miR-223, miR-363, miR-429, miR-532                                                                                                                                                            |                               |
| Изменение экспрессии орексина<br><i>Changes in orexin expression</i>                                                                                                                        | Повышение экспрессии орексина / <i>Upregulation of orexin expression:</i><br>нет данных / <i>no data</i>                                                                                                                                                                                                                    | [58, 59]                      |
|                                                                                                                                                                                             | Снижение экспрессии орексина / <i>Downregulation of orexin expression:</i><br>miR-137, miR-637, miR-654, miR-665                                                                                                                                                                                                            |                               |
| Изменение экспрессии тестостерона<br><i>Changes in testosterone expression</i>                                                                                                              | Повышение экспрессии тестостерона / <i>Upregulation of testosterone expression:</i><br>miR-15a, miR-320                                                                                                                                                                                                                     | [60]                          |
|                                                                                                                                                                                             | Снижение экспрессии тестостерона / <i>Downregulation of testosterone expression:</i><br>miR-150                                                                                                                                                                                                                             |                               |
| Изменение экспрессии тиреоидных гормонов<br><i>Changes in thyroid hormones expression</i>                                                                                                   | Повышение экспрессии тиреоидных гормонов / <i>Upregulation of thyroid hormone expression:</i><br>miR-21, miR-146, miR-214                                                                                                                                                                                                   | [61]                          |
|                                                                                                                                                                                             | Снижение экспрессии тиреоидных гормонов / <i>Downregulation of thyroid hormone expression:</i><br>miR-27, miR-155, miR-181, miR-200a, miR-221, miR-224, miR-246, miR-383, miR-425                                                                                                                                           |                               |
| Изменение экспрессии паратиреоидного гормона<br><i>Changes in parathyroid hormone expression</i>                                                                                            | Повышение экспрессии паратиреоидного гормона / <i>Upregulation of parathyroid hormone expression:</i><br>miR-27b, miR-136b, miR-146b, miR-503                                                                                                                                                                               | [62]                          |
|                                                                                                                                                                                             | Снижение экспрессии паратиреоидного гормона / <i>Downregulation of parathyroid hormone expression:</i><br>miR-24                                                                                                                                                                                                            |                               |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. miR – микроРНК.

Note. miR, microRNA.

прогностических и диагностических биомаркеров АИМетС, так как определяются в легкодоступных образцах (кровь, слюна, моча), характеризуются большей стабильностью при хранении биообразцов (в том числе при многократных циклах замораживания и оттаивания), лучшей воспроизводимостью и более высокой чувствительностью определения у отдельных пациентов по сравнению с классическими биомаркерами.

Во второй части обзора будет рассмотрена роль конкретных циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров основных доменов АИМетС. Также будут представлены предложения авторов по градации сигнатур микроРНК у пациентов с РШС в зависимости от риска развития АИМетС (низкий, средний, высокий) и обсуждение перспектив их использования в клинической практике психиатра.

## Литература / References

- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64–77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Шпилевская ЮР, Штонда МВ. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения. *Медицинские новости*. 2021;(5):4–8. Shpilevskaya YR, Shtonda MV. Metabolic syndrome: The modern aspects of diagnostic and treatment. *Medical News*. 2021;(5):4–8 (In Russ.). EDN: [HCBZE](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X)
- Ferrari CKB. Chapter 6. Epidemiology of metabolic syndrome: Global scenario. In: Mukhopadhyay S, Mondal S, eds. *Metabolic syndrome: From mechanisms to interventions*. Academic Press; 2024. P. 59–71. <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-323-85732-1.00038-4>
- Li W, Qiu X, Ma H, Geng Q. Incidence and long-term specific mortality trends of metabolic syndrome in the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1029736. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2022.1029736>
- Chong KS, Chang YH, Yang CT, Chou CK, Ou HT, Kuo S. Longitudinal economic burden of incident complications among metabolic syndrome populations. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):246.
- Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-induced metabolic syndrome: A review. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023;21(6):294–305. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0003>
- Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialog Clin Neurosci*. 2018;20(1):63–73. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>
- Libowitz MR, Nurmi EL. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children. *Front Psychiatry*. 2021;12:623681. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
- Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. 2009;302(16):1765–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>
- Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868–72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.1779901>
- Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R, Gómez-Huelgas R. Real-world data on the adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: A systematic review of population-based studies. *Adv Ther*. 2021;38(5):2491–512. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01689-8>
- Limankin OV. Personalized psychiatry: Achievements and prospects. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(2):126–7. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-126-127>
- Castellani LN, Costa-Dookhan KA, McIntyre W B, Wright DC, Flowe SA, Hahn MK, Ward KM. Preclinical and clinical sex differences in antipsychotic-induced metabolic disturbances: A narrative review of adiposity and glucose metabolism. *J Psychiatr Brain Sci*. 2019;4:e190013. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20190013>
- Khasanova AK, Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Petrova MM, Pronina EA, Bochanova EN, et al. Blood and urinary biomarkers of antipsychotic-induced metabolic syndrome. *Metabolites*. 2022;12(8):726. <https://doi.org/10.3390/metabo12080726>
- Миронова ОЮ, Бердышева МВ, Елфимова ЕМ. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 2. МикроРНК в качестве биомаркера. *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;(2):64–71. Mironova OI, Berdysheva MV, Elfimova EM. MicroRNA: A clinician's view of the state of the problem. Part 2. MicroRNA as a biomarker. *Eurasian Heart Journal*. 2023;(2):64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-64-71>
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From mechanism to organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:409. <https://www.doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- Pozniak T, Shcharbin D, Bryszewska M. Circulating microRNAs in medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3996. <https://www.doi.org/10.3390/ijms23073996>
- Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, Quintela AG. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:47. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-47>
- Карпельев ВА, Филиппов ЮИ, Тарасов ЮВ, Боярский МД, Майоров АЮ, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(5):549–60. Karpel'ev VA, Filippov YI, Tarasov YV, Boyarsky MD, Mayorov AY, Shestakova MV, Dedov II. Mathematical modeling of the blood glucose regulation system in diabetes mellitus patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):549–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1441>
- Bethesda M. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Вульф МА, Шунькина (Скуратовская) ДА, Ву Х, Комар АА, Затолокин ПА, Кириенкова ЕВ и др. Химерин участвует в регуляции контроля качества митохондрий у больных ожирением. *Медицинская иммунология*. 2021;23(4):881–6. Vulf MA, Shunkina (Skuratovskaia) DA, Hung V, Komar AA, Zatulokin PA, Kirienkova EV, et al. Chemerin as a potential regulator of mitochondrial quality control in obese patients. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(4):881–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAA-2227>
- Behnouth AH, Shobeiri P, Bahraie P, Amirkhani N, Khalaji A, Peiman S. Chemerin levels in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1120774. <https://www.doi.org/10.3389/fendo.2023.1120774>
- Алиева АМ, Теплова НВ, Резник ЕВ, Байкова ИЕ, Макеева ЛМ, Котикова ИА и др. Диагностические и прогностические аспекты оментина при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):16–22.

- Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Baikova IE, Makeeva LM, Kotikova IA, et al. Diagnostic and prognostic aspects of omentin in cardiovascular diseases. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):16–22 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20241901116>
24. Побожьева ИА, Пантелеева АА, Полякова ЕА, Драчева КВ, Разгильдина НД, Галкина ОВ и др. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика*. 2020;19(11):21–30.
- Pobozheva IA, Panteleeva AA, Polyakova EA, Dracheva KV, Razgildina ND, Galkina OV, et al. Subcutaneous adipose tissue omentin-1 in coronary artery disease patients. *Medical Genetics*. 2020;19(11):21–30 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.11.21-30>
25. Lorente L, Martín MM, Varo N, Borreguero-León JM, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2011;15(2):R97.  
<https://www.doi.org/10.1186/cc10104>
26. Wang MN, Han YB, Li Q, Guo L, Yang YM, Wang W, Zhang JC. Higher serum retinol binding protein 4 may be a predictor of weak metabolic control in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2012;40(4):1317–24.  
<https://www.doi.org/10.1177/147323001204000410>
27. Brandão-Lima PN, de Carvalho GB, Payolla TB, Sarti FM, Fisberg RM, Malcomson FC, et al. Circulating microRNAs showed specific responses according to metabolic syndrome components and sex of adults from a population-based study. *Metabolites*. 2022;13(1):2.  
<https://www.doi.org/10.3390/metabo13010002>
28. Solís-Toro D, Mosquera Escudero M, García-Perdomo HA. Association between circulating microRNAs and the metabolic syndrome in adult populations: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(1):102376.  
<https://www.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102376>
29. Xavier G, Mauer J, Ota VK, Santoro ML, Belangero SI. Influence of antipsychotic drugs on microRNA expression in schizophrenia patients — a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2024;176:163–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.010>
30. García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, Romá-Mateo C, Peiró-Chova L, Lapunzina P, Pallardó FV. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7–8):529–50.  
<https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1410520>
31. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(1):1–2.
32. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:402.  
<https://www.doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
33. Saha S. Role of microRNA in oxidative stress. *Stresses*. 2024;4(2):269–81.  
<https://doi.org/10.3390/stresses4020016>
34. Włodarski A, Strycharz J, Wróblewski A, Kasznicki J, Drzewoski J, Śliwińska A. The role of microRNAs in metabolic syndrome-related oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6902.  
<https://www.doi.org/10.3390/ijms21186902>
35. Carvalho GB, Brandão-Lima PN, Payolla TB, Lucena SEF, Sarti FM, Fisberg RM, Rogero MM. Circulating miRNAs are associated with low-grade systemic inflammation and leptin levels in older adults. *Inflammation*. 2023;46(6):2132–46.  
<https://www.doi.org/10.1007/s10753-023-01867-6>
36. Das K, Rao LVM. The role of microRNAs in inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15479.  
<https://www.doi.org/10.3390/ijms232415479>
37. Engin AB, Engin A. Adipogenesis-related microRNAs in obesity. *Ex-RNA*. 2022;4:16.  
<https://www.doi.org/10.21037/exrna-22-4>
38. Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(6):425–38.  
<https://www.doi.org/10.1038/s41580-021-00354-w>
39. Dong M, Ye Y, Chen Z, Xiao T, Liu W, Hu F. MicroRNA 182 is a novel negative regulator of adipogenesis by targeting CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ . *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1467–76.  
<https://doi.org/10.1002/oby.22863>
40. Wagschal A, Najafi-Shoushtari SH, Wang L, Goedeke L, Sinha S, deLemos AS, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med*. 2015;21(11):1290–7.  
<https://www.doi.org/10.1038/nm.3980>
41. Cheng J, Cheng A, Clifford BL, Wu X, Hedin U, Maegdefessel L, et al. MicroRNA-144 silencing protects against atherosclerosis in male, but not female mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):412–25.  
<https://www.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313633>
42. Irani S, Iqbal J, Antoni WJ, Ijaz L, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces plasma cholesterol in homozygous familial hypercholesterolemia and type 2 diabetic mouse models. *J Lipid Res*. 2018;59(1):144–54.  
<https://doi.org/10.1194/jlr.M081299>
43. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, Bhat B, Akin A, Zavolan M, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. 2011;474(7353):649–53.  
<https://doi.org/10.1038/nature10112>
44. Liu W, Cao H, Ye C, Chang C, Lu M, Jing Y, et al. Hepatic miR-378 targets p110 $\alpha$  and controls glucose and lipid homeostasis by modulating hepatic insulin signalling. *Nat Commun*. 2014;5:5684.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms6684>
45. Kornfeld JW, Baitzel C, Köner AC, Nicholls HT, Vogt MC, Herrmanns K, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b. *Nature*. 2013;494(7435):111–5.  
<https://doi.org/10.1038/nature11793>
46. Xu H, Du X, Xu J, Zhang Y, Tian Y, Liu G, et al. Pancreatic  $\beta$  cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving  $\beta$  cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000603>
47. Ofori JK, Salunkhe VA, Bagge A, Vishnu N, Nagao M, Mulder H, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell. *Sci Rep*. 2017;7:44986.  
<https://doi.org/10.1038/srep44986>
48. Belgardt BF, Ahmed K, Spranger M, Latreille M, Denzler R, Kondratyuk N, et al. The microRNA-200 family regulates pancreatic beta cell survival in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2015;21(6):619–27.  
<https://doi.org/10.1038/nm.3862>
49. Zhang F, Ma D, Zhao W, Wang D, Liu T, Liu Y, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs insulin transcription and secretion. *Nat Commun*. 2020;11(1):1822.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-15529-w>
50. Melkman-Zehavi T, Oren R, Kreda-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic  $\beta$ -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J*. 2011;30(5):835–45.  
<https://doi.org/10.1038/emboj.2010.361>
51. Price NL, Fernández-Tussy P, Varela L, Cardelo MP, Shanabrough M, Aryal B, et al. microRNA-33 controls hunger signaling in hypothalamic AgRP neurons. *Nat Commun*. 2024;15(1):2131.  
<https://www.doi.org/10.1038/s41467-024-46427-0>
52. Taouis M. MicroRNAs in the hypothalamus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):641–51.  
<https://www.doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.006>
53. Zhang D, Yamaguchi S, Zhang X, Yang B, Kurooka N, Sugawara R, et al. Upregulation of mir342 in diet-induced obesity mouse and the hypothalamic appetite control. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727915.  
<https://www.doi.org/10.3389/fendo.2021.727915>
54. Sangiao-Alvarellos S, Pena-Bello L, Manfredi-Lozano M, Tena-Sempere M, Cordido F. Perturbation of hypothalamic microRNA expression patterns in male rats after metabolic distress: Impact of obesity and conditions of negative energy balance. *Endocrinology*. 2014;155(5):1838–50.  
<https://www.doi.org/10.1210/en.2013-1770>
55. Mak KKY, He W, Loganathan N, Belsham DD. Bisphenol A alters the levels of miRNAs that directly and/or indirectly target neuropeptide Y in murine hypothalamic neurons. *Genes (Basel)*. 2023;14(9):1773.  
<https://www.doi.org/10.3390/genes14091773>
56. Derghal A, Djelloul M, Azzarelli M, Degonon S, Tourniaire F, Landrier JF, et al. MicroRNAs are involved in the hypothalamic leptin sensitivity. *Epigenetics*. 2018;13(10–11):1127–40.  
<https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1543507>
57. Dobrodeeva VS, Abdurahmanova AK, Nasyrova RF. Personalized approach to antipsychotic-induced weight gain prognosis. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(1):3–10.  
<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-1-3-10>

58. Holm A, Possovre ML, Bandarabadi M, Moseholm KF, Justinussen JL, Bozic I, et al. The evolutionarily conserved miRNA-137 targets the neuropeptide hypocretin/orexin and modulates the wake to sleep ratio. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(17):e2112225119. <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2112225119>
59. Siegert S, Seo J, Kwon EJ, Rudenko A, Cho S, Wang W, et al. The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):1008–16. <https://www.doi.org/10.1038/nn.4023>
60. Azhar S, Dong D, Shen WJ, Hu Z, Kraemer FB. The role of miRNAs in regulating adrenal and gonadal steroidogenesis. *J Mol Endocrinol*. 2020;64(1):R21–R43. <https://www.doi.org/10.1530/JME-19-0105>
61. Aranda A. MicroRNAs and thyroid hormone action. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111175. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2021.111175>
62. Vaira V, Verdelli C, Forno I, Corbetta S. MicroRNAs in parathyroid physiopathology. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;456:9–15. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.035>
63. Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as potential biomarkers for diagnosis of schizophrenia and influence of antipsychotic treatment. *Neural Regen Res*. 2024;19(7):1523–31. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.387966>
64. Zhang HC, Du Y, Chen L, Yuan ZQ, Cheng Y. MicroRNA schizophrenia: Etiology, biomarkers and therapeutic targets. *Neurosci Bio-behav Rev*. 2023;146:105064. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105064>
65. Zaki MB, Abulsoud AI, Ashraf A, Abdelmaksoud NM, Sallam AM, Aly SH, et al. The potential role of miRNAs in the pathogenesis of schizophrenia — a focus on signaling pathways interplay. *Pathol Res Pract*. 2024;254:155102. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155102>
66. Chan YL, Ho CSH, Tay GWN, Tan TWK, Tang TB. MicroRNA classification and discovery for major depressive disorder diagnosis: Towards a robust and interpretable machine learning approach. *J Affect Disord*. 2024;360:326–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.066>
67. Ding R, Su D, Zhao Q, Wang Y, Wang JY, Lv S, Ji X. The role of microRNAs in depression. *Front Pharmacol*. 2023;14:1129186. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1129186>
68. Elfaki I, Mir R, Mir MM, AbuDuhier FM, Babakr AT, Barnawi J. Potential impact of microRNA gene polymorphisms in the pathogenesis of diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Pers Med*. 2019;9(4):51. <https://doi.org/10.3390/jpm9040051>
69. Gottmann P, Ouni M, Zellner L, Jähnert M, Rittig K, Walther D, et al. Polymorphisms in miRNA binding sites involved in metabolic diseases in mice and humans. *Sci Rep*. 2020;10:7202. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64326-4>
70. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(S2):ii104–10. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>

**Дополнительная информация.** Таблицы 1 и 2 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

**Additional information.** Tables 1–2 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478-tabl1-2>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Н.А. Шнайдер — написание текста рукописи и его доработка по результатам рецензирования; Р.Ф. Насырова — общая концепция, руководство проектом, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Н.А. Пекарец — работа с базами данных, написание текста рукописи; В.В. Гречкина — работа с базами данных, подготовка графических материалов; М.М. Петрова — дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Natalia A. Shnayder drafted the manuscript and revised it based on the peer-review results. Regina F. Nasyrova developed the general concept of the study, managed the project, and approved the final version of the manuscript for publication. Nikolai A. Pekarets worked with databases and drafted the manuscript. Violetta V. Grechkina worked with databases and prepared illustrations. Marina M. Petrova designed the study and edited the manuscript.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Шнайдер Наталья Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

**Насырова Регина Фаритовна**, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

**Пекарец Николай Александрович**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>

**Гречкина Виолетта Владимировна**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

**Петрова Марина Михайловна**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

**Natalia A. Shnayder**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

**Regina F. Nasyrova**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

**Nikolai A. Pekarets**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5895-1778>

**Violetta V. Grechkina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8279-4198>

**Marina M. Petrova**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Поступила 06.12.2024

После доработки 05.03.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Online first 04.06.2025

Received 6 December 2024

Revised 5 March 2025

Accepted 21 March 2025

Online first 4 June 2025