



Циркулирующие микроРНК — перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2

Н.А. Шнайдер^{1,2,✉}, Р.Ф. Насырова^{1,3}, Н.А. Пекарец¹, В.В. Гречкина¹, М.М. Петрова²

¹ 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

² 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

³ 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

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В первой части статьи был рассмотрен антипсихотик-индуцированный метаболический синдром (АИМетС) как распространенная нежелательная реакция при фармакотерапии психических расстройств и болезней зависимости. Показаны подходы к спектру и оценке основных и дополнительных клинических и лабораторных маркеров метаболического синдрома (МетС) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра в целом и АИМетС в частности. Изменение уровня экспрессии циркулирующих микроРНК в крови может рассматриваться как одна из перспективных методологий прогнозирования и диагностики АИМетС.

ЦЕЛЬ. Рассмотреть роль циркулирующих микроРНК как эпигенетических биомаркеров развития основных звеньев патогенеза АИМетС.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ и систематизация результатов фундаментальных и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК, влияющих на основные звенья патогенеза и прогрессирования АИМетС, опубликованных в период 2012–2024 гг. Проанализированы результаты исследований, отражающих роль микроРНК в ключевых звеньях патогенеза МетС и АИМетС: окислительном стрессе, системном воспалении, регуляции адипогенеза и развитии центрального ожирения, липидного метаболизма, гомеостаза холестерина липопротеинов высокой/низкой плотности, атерогенеза, жировом гепатозе, а также регуляции чувствительности к инсулину, его экспрессии, метаболизма глюкозы, аппетита, экспрессии нейропептида Y, орексина тиреоидных гормонов, паратиреоидного гормона, чувствительности к лептину. Показано, что персонализированная оценка безопасности фармакотерапии может зависеть от паттерна циркулирующих микроРНК, которые индуцируют или ингибируют основные звенья патогенеза АИМетС. Различия в результатах проанализированных исследований микроРНК могут быть обусловлены тем, что фундаментальные (преимущественно) и клинические исследования имели вариабельный дизайн, а также тем, что в них не учитывались другие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска АИМетС. Предложена градация микроРНК по степени риска развития АИМетС.

ВЫВОДЫ. Этот обзор демонстрирует, что чувствительность и специфичность эпигенетических биомаркеров АИМетС могут варьировать в широком диапазоне в зависимости от характера их влияния (предиктивного

или протективного) на один или несколько основных звеньев патогенеза рассматриваемой распространенной нежелательной реакции психофармакотерапии. Наиболее изученными являются миРНК – предиктивные биомаркеры окислительного стресса (miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a) и системного воспаления (miR-21, miR-23a, miR-27a) у пациентов с высоким риском развития МетС и АИМетС. Перспективными эпигенетическими биомаркерами АИМетС являются миРНК, влияющие на уровень экспрессии нейропептидов и чувствительность к ним, включая нейропептид Y (miR-let7b, miR-29b, miR-33 и др.), лептин (miR-let7a, miR-9, miR-30e и др.) и орексин (miR-137, miR-637, miR-654 и др.).

Ключевые слова: антипсихотик-индуцированный метаболический синдром; антипсихотики; циркулирующие миРНК; нежелательная реакция; эпигенетический биомаркер; персонализированная оценка риска

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Пекарец Н.А., Гречкина В.В., Петрова М.М. Циркулирующие миРНК – перспективные биомаркеры для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 2. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(4):394–410.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>

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 2

Natalia A. Shnayder^{1,2,✉}, Regina F. Nasyrova^{1,3}, Nikolai A. Pekarets¹, Violetta V. Grechkina¹, Marina M. Petrova²

¹ 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

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

³ Tula State University,
92 Lenin Ave, Tula 300012, Russian Federation

✉ Natalia A. Shnayder naschnaider@yandex.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The first part of this article discussed antipsychotic-induced metabolic syndrome (AIMetS) as a common adverse reaction to the pharmacotherapy of psychiatric and addiction disorders. The authors presented a review of basic and additional clinical and biochemical biomarkers of metabolic syndrome (MetS) in general and AIMetS in particular in patients with schizophrenia spectrum disorders and outlined approaches to measuring these biomarkers. Detecting changes in the expression of circulating microRNAs in the blood can be considered a promising method for predicting and diagnosing AIMetS.

AIM. This study aimed to evaluate the role of circulating microRNAs as epigenetic biomarkers of the key components of AIMetS pathogenesis.

DISCUSSION. The authors reviewed and collated the results of academic and clinical research (2012–2024) with a focus on the role of circulating microRNAs involved in the key AIMetS pathogenesis and progression pathways. The authors analysed the results of studies on the role of circulating microRNAs in the blood as regulators of the key components of MetS and AIMetS pathogenesis. The studied components of pathogenesis included oxidative stress, systemic inflammation, adipogenesis regulation (and abdominal adiposity development), lipid

metabolism, high- and low-density lipoprotein cholesterol homeostasis, atherogenesis, and hepatic steatosis, as well as the regulation of insulin and leptin sensitivity, glucose metabolism and appetite, and insulin, neuropeptide Y, orexin, thyroid and parathyroid hormone expression. A personalised assessment of the safety of pharmacotherapy may depend on the pattern of circulating microRNAs that induce or inhibit the main components of AIMetS pathogenesis. The differences in the results of the reviewed microRNA studies may be due to the differences in the design of these academic (mainly) and clinical studies and their lack of consideration for modifiable and unmodifiable risk factors for developing AIMetS. The authors proposed a microRNA classification according to the risk level of developing AIMetS.

CONCLUSIONS. The findings demonstrate that the sensitivity and specificity of epigenetic biomarkers of AIMetS can vary widely, depending on the nature of their influence (predictive or protective) on one or several pathogenic components of this widespread adverse reaction to psychopharmacotherapy. The most studied microRNAs are predictive biomarkers of oxidative stress (miR-1, miR-21, miR-23b, miR-27a, etc.) and systemic inflammation (miR-21, miR-23a, miR-27a, etc.) in patients at high risk of developing MetS and AIMetS. Promising epigenetic AIMetS biomarkers include microRNAs that affect the expression of and sensitivity to neuropeptides, including neuropeptide Y (miR-let7b, miR-29b, miR-33, etc.), leptin (miR-let7a, miR-9, miR-30e, etc.), and orexin (miR-137, miR-637, miR-654, etc.).

Keywords: antipsychotic-induced metabolic syndrome; adverse drug reaction; epigenetic biomarker; circulating microRNAs; personalised risk assessment

For citation: Shnayder N.A., Nasirova 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 2. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(4):394–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-499>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра (РШС) относятся к распространенным социально значимым психическим расстройствам, связанным с сокращением продолжительности жизни [1, 2]. В последние годы продемонстрирована роль антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (AIMetC) у пациентов с РШС как одной из основных причин смерти этих пациентов [3]. Повышение безопасности фармакотерапии антипсихотиками (АП) и оценка риска развития AIMetC и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний являются одной из приоритетных стратегий ведения пациентов с РШС [4], включая поиск и внедрение в реальную клиническую практику новых лабораторных биомаркеров AIMetC [5].

Малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК) играют большую роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов, участвующих в механизмах развития AIMetC у пациентов с РШС. К таким механизмам относятся основные звенья патогенеза AIMetC: окислительный (оксидативный) стресс [6, 7], системное воспаление [8, 9], дифференцировка адипоцитов и центральное ожирение [8, 10, 11], метаболизм липидов и глюкозы [8, 11–23], регуляция аппетита [24–28], уровень нейропептида Y (NPY) [24, 29, 30], чувствитель-

ность к лептину [9, 28, 30], уровни орексина [31, 32], тестостерона [33], тиреоидных [34] и паратиреоидного [35] гормонов.

В первой части настоящего обзора [36] было показано, что детекция изменений уровня экспрессии циркулирующих миРНК в доступных образцах (кровь: сыворотка, экзосомы, мононуклеары) как эпигенетических биомаркеров AIMetC перспективна как одна из альтернативных методологий прогнозирования и диагностики рассматриваемой нежелательной реакции у пациентов с РШС по сравнению с генетическими биомаркерами (образцами ДНК). Циркулирующие миРНК характеризуются стабильностью при хранении образцов (в том числе при многократных циклах замораживания и оттаивания), воспроизводимостью и согласованностью сигнатур у отдельных пациентов [36].

Для понимания механизмов метаболических изменений необходимо более подробно рассмотреть предиктивные миРНК, ассоциированные с повышением риска основных звеньев патогенеза AIMetC у пациентов с РШС.

Цель работы — рассмотреть роль циркулирующих миРНК как эпигенетических биомаркеров развития основных звеньев патогенеза антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома.

Методика поиска литературы описана в первой части обзора [36].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

МикроРНК как эпигенетические биомаркеры основных звеньев патогенеза АИМетС

Окислительный стресс

Имеются многочисленные клинические и экспериментальные отчеты, демонстрирующие изменения, индуцированные приемом АП, со стороны оксидантно-антиоксидантного баланса у пациентов с РШС [37–40]. АП первого (галоперидол) и второго (клозапин, оланzapин, рисперидон) поколения индуцируют значительное снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, активируют перекисное окисление липидов и образование активных форм кислорода (АФК) [38]. Сигнальный путь эндогенного ядерного фактора 2, связанного с эритроидным фактором 2 (Nrf2), участвует в механизме защиты от окислительного стресса и играет важную роль как в развитии РШС, так и в развитии АИМетС, но сложный баланс Nrf2 с NF-кВ (ядерным фактором, усиливающим легкую цепь каппа активированных В-клеток) и его перекрестные помехи с фактором транскрипции Nrf2 имеют решающее значение при тяжелом окислительном стрессе у пациентов с РШС [39].

К микроРНК, индуцирующим окислительный стресс, относят 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-129-3p, 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. Механизмы индукции окислительного стресса имеют связь с сигнальным путем Nrf2 и обладают высокой степенью контроля над этим путем на разных стадиях его развития. NFE2L2/Nrf2 является критическим биомаркером, ассоциированным с цитопротекторными реакциями в ответ на окислительные и электрофильные нарушения. Nrf2 убиквитинируется и направляется на деградацию келч-подобным ECH-ассоциированным белком 1 (Keap1), в то время как путь Keap1/Nrf2 представляет собой наиболее важный цитопротекторный путь, реагирующий на повышение уровня АФК [41]. МикроРНК участвуют в контроле сигнального пути Nrf2 посредством нескольких механизмов: изменение ядерной транслокации Nrf2; влияние

на экспрессию Nrf2; контроль медиаторов, расположенных выше по потоку Nrf2; модулирование Keap1.

Сиртуин 1 (Sirt1) – это НАД⁺-зависимая деацетилаза, которая является важным антиоксидантным ферментом, связанным с развитием сахарного диабета. Sirt1 использует первый путь, PGC1a/ERRa, чтобы индуцировать Nrf2, хотя он также способен напрямую активировать Nrf2, используя другие механизмы. Например, у пациентов с оланzapин-индуцированным МетС наблюдалась заметно более низкие уровни Sirt1 в плазме крови, чем у пациентов с шизофренией без МетС и здорового контроля [40]. Гораздо менее изученным является сиртуин 3 (Sirt3) [42], который положительно регулирует экспрессию фактора транскрипции O1 и O3 (forkhead box protein, FOXO1/3), что приводит к антиоксидантному ответу [7]. Sirt3 экспрессируется в тканях и органах с высокой скоростью метаболизма, включая печень, головной мозг, сердце и бурую жировую ткань, и играет важную роль в регуляции окислительного стресса и митохондриального метаболизма [43], поэтому изучение влияния микроРНК на уровень экспрессии этой молекулы важно с научной и клинической точек зрения.

Так, miR-23b индуцирует окислительный стресс через снижение экспрессии Sirt1 и Nrf2 [7, 44]. При гиперэкспрессии miR-34a происходит подавление экспрессии гена, кодирующего Nrf2, с заметным снижением уровней мРНК и белка Nrf2. В то же время при подавлении экспрессии miR-34a восстанавливается Nrf2-зависимый антиоксидантный путь [6, 45]. MiR-92a ингибирует Sirt1 и эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) [46], а также активирует инфламмасомы, что усугубляет дисфункцию эндотелия при окислительном стрессе [7]. MiR-128 снижает уровень экспрессии Sirt1 и уровень экспрессии белка Nrf2, способствуя развитию окислительного стресса [6, 7]. MiR-140 непосредственно воздействует на уровни Nrf2 и Sirt2, изменяя уровень экспрессии HO-1, NQO1, Gst, GCLM, Keap1 и FOXO3a [6].

MiR-27a, miR-142, miR-144 и miR-153 являются регуляторными микроРНК для Nrf2, снижая ее транскрипцию [6]. Активация и экспрессия сигнального пути Nrf2 и его нижестоящего медиатора HO-1 заметно ускоряются при подавлении экспрессии miR-320 [6]. MiR-383 опосредует окислительный стресс и апоптоз, подавляя пероксидорексин 3 типа (PRDX3) [7].

Системное воспаление

Известно, что типичные и атипичные АП влияют на выработку провоспалительных цитокинов [47]. Например, галоперидол может изменять уровень интерферона гамма (ИФ- γ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), выработку интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-23) и др., а клозапин, рисперидон и кветиапин (помимо вышеописанных цитокинов) также изменяют выработку ИЛ-4, ИЛ-104, ИЛ-646 [48]. Исследования, посвященные оценке взаимосвязей между приемом АП и изменением биомаркеров системного воспалительного ответа, убедительно демонстрируют изменение уровней этих биомаркеров в периферической крови, но их уровень и влияние на течение психических расстройств и риск развития АИМетС все еще являются предметом дискуссий [49, 50].

Системное воспаление характеризуется повышением уровней сывороточных белков острой фазы и провоспалительных цитокинов, включая С-реактивный белок, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17, а также инфильтрацией макрофагов и Т-лимфоцитов в инсулиновзависимых тканях [8]. В целом миРНК регулируют различные стадии воспаления, начиная с инициации, альтерации, экссудации, пролиферации и разрешения, посредством как положительной, так и отрицательной обратной связи. При положительной обратной связи набор событий ограничивает не только инвазию патогенов, но и успешное восстановление поврежденных тканей. Напротив, отрицательная обратная связь, активируемая при тяжелом воспалении, помогает поддерживать тканевой гомеостаз.

В последние годы идентифицировали миРНК (miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-29a, miR-34a, miR-34c, miR-92a, miR-132, miR-138, miR-155, miR-200, miR-let7a), способные реализовывать системное воспаление через их измененную экспрессию в определенных иммунных клетках. Как часть воспалительной реакции экспрессия миРНК часто регулируется на разных стадиях, таких как синтез, процессинг и стабилизация пре- или зрелых миРНК [8, 9].

Установлено, что повышенный уровень miR-let7a активирует провоспалительный путь NF-кВ посредством нацеливания на ингибитор ядерного фактора-кВ (IkB) киназы. Повышенный уровень miR-21 в жировой ткани характерен для людей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, являющимся, по сути, ведущим клиническим проявлением МетС, ассоциированным с вялотекущим системным воспалением, усилением

адипогенной дифференцировки посредством модуляции передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1). Также miR-21 играет решающую роль в ангиогенезе посредством регуляции VEGFA [9, 51, 52].

Провоспалительный механизм miR-23a связан с активацией в М1-макрофагах провоспалительного пути NF-кВ с одновременным ингибированием противовоспалительного пути JAK1/STAT6 [9, 53]. Дефицит антиоксидантного Sirt1 индуцирует гиперэкспрессию miR-132 в первичных преадипоцитах человека, что индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов. Семейство miR-34 (miR-34a и miR-34c) индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов посредством нацеливания на G-белок (LGR4), тем самым задерживается локальный воспалительный ответ [9, 54].

Гиперэкспрессия провоспалительной miR-92a приводит к усилению регуляции нескольких генов, кодирующих провоспалительные цитокины в макрофагах-реципиентах [9], а гиперэкспрессия miR-138 и miR-155 способствует системному воспалению путем активации провоспалительного сигнального пути NF-кВ, а также путей MyD88 и TRIF, способствующих повышению уровней провоспалительных цитокинов и супрессии цитопротективного белка Sirt1 [9, 55].

MiR-200 демонстрирует провоспалительный ответ путем ее влияния на синтез белка Zeb-1, участвующего в повышении активности фермента циклооксигеназы-2 (COX-2) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) в гладкомышечных клетках сосудов при сахарном диабете 2 типа [9]. Этот путь также является важным при развитии МетС у пациентов с психическими расстройствами, получающих АП [56].

Регуляция адипогенеза и развитие центрального ожирения

Адипогенез является процессом, посредством которого адипоциты развиваются из стволовых клеток жирового происхождения с образованием жировой ткани [57]. Нарушение адипогенеза и регуляции метаболизма жировой ткани ассоциированы с различными проявлениями АИМетС (ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания). Понимание механизма формирования, функций, состава секретома адипоцитов важно для разработки таргетной терапии МетС и АИМетС у пациентов с РШС [58]. АП первой линии (галоперидол и др.) и новых поколений (оланzapин, клозапин,

рисперидон и др.) могут индуцировать адипогенез, что сопровождается гипоэкспрессией белков, связывающих стероид-регулирующие элементы 1 (SREBP1), SREBP2, синтазы жирных кислот (FAS), рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMGR), гена *PPARG*, кодирующего рецептор- γ активированного пролифератора пероксисом [59]. Кроме того, клозапин и оланзапин усиливают дифференцировку преадипоцитов 3T3-L1 в зрелые адипоциты за счет активации пути SREBP1 [60].

МикроРНК способны оказывать непосредственное регулирующее действие на адипогенез. В ходе исследований установлено индуцирующее влияние на адипогенез и развитие центрального ожирения для ряда микроРНК (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). Одним из механизмов микроРНК опосредованной регуляции адипогенеза является регуляция экспрессии трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) – белка, регулирующего пролиферацию, дифференцировку и рост адипоцитов и модулирующего экспрессию и активацию других факторов роста, включая ИФ- γ и ФНО- α [58].

Так, miR-21 стимулирует адипогенез, модулируя передачу сигналов преадипоцитов TGF- β 1. Усиление адипогенной дифференцировки в преадипоцитах 3T3-L1 связано с повышенной экспрессией miR-17, miR-21a, miR-21 и miR-143, стимулирующих экспрессию адипогенного фактора транскрипции C/EBP α и усиливающих передачу сигналов TGF- β [8, 10].

MiR-103 удваивает экспрессию адипогенного фактора транскрипции PPAR γ , также увеличивая экспрессию белка, связывающего жирные кислоты 4 (FABP4), и адипонектин примерно в 9 и 4 раза соответственно [10]. Также miR-128-1 регулирует гомеостаз циркулирующих липопротеинов, а также экспрессию генов, кодирующих PPAR, и других регуляторов окисления жирных кислот и системного воспаления, приводя к развитию центрального ожирения [11].

MiR-144 снижает экспрессию фактора транскрипции FOXO1, подавляя его стимулирующее действие на адипонектин, тем самым ослабляя ингибирующее действие адипонектина на адипогенез в преадипоцитах 3T3-L1, а miR-146b способствует адипогенезу в преадипоцитах 3T3-L1 посредством подавления экспрессии Sirt1 [10].

Группа микроРНК, таких как miR-148a, miR-194, miR-210 и miR-322, индуцирует адипогенез путем подавления передачи сигналов пути Wnt/ β -катенина – ключевого ингибитора адипогенеза [10, 61].

Гиперэкспрессия miR-375 инициирует дифференцировку адипоцитов путем увеличения уровней C/EBP α и PPAR γ и одновременной индукции FABP4 адипоцитов и накопления триглицеридов. Гиперэкспрессия miR-375 способствует адипогенезу через дифференцировку преадипоцитов 3T3-L1 и подавление фосфорилирования внеклеточной протеинкиназы, регулируемой сигналом (ERK1/2) [10].

Регуляция липидного метаболизма

Различные механизмы, лежащие в основе нарушения регуляции метаболизма липидов, вызванных приемом АП различных поколений (включая АП-индуцированную гиперхолестеринемию и повышение риска развития атеросклероза у пациентов с РШС, в том числе взрослых и подростков) продолжают активно изучаться [62, 63]. Так, A. Delacrétaz и соавт. [64] продемонстрировали, что у 49% подростков с РШС в течение первого месяца приема АП наблюдалось раннее повышение уровня общего холестерина на 5% и более, а у 33% в течение первого года лечения развилась гиперхолестеринемия. У пациентов со снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на $\geq 5\%$ от исходного в течение первого месяца приема АП через 3 месяца лечения наблюдалось более значительное снижение этого биомаркера по сравнению с пациентами, у которых его уровень снизился менее чем на 5%.

Известно, что микроРНК оказывают непосредственное влияние на обмен липидов. Ингибируют липидный метаболизм miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-34a, miR-128-1, miR-144, miR-148a, miR-223, miR-246b.

MiR-34a опосредует реакцию печени на метаболический стресс, связанный с перегрузкой липидами, посредством подавления экспрессии ядерного фактора транскрипции гепатоцитов 4A (HNF4A), который является критическим фактором транскрипции в липидном обмене. Еще одним регуляторным центром, который подавляет гены, участвующие в биосинтезе холестерина, является miR-223. Кроме того, miR-223 подавляет экспрессию гепатоцитами рецептора-поглотителя SR-BI, который транспортирует холестерин из ЛПВП в печень. Конечным результатом дей-

ствия miR-223 является снижение уровня холестерина в печени [11].

MiR-246b воздействует на мРНК β -рецептора тиреоидного гормона ($T\Gamma\beta$) в печени, что приводит к изменениям в экспрессии генов, отвечающих за липидный обмен, и снижению содержания внутриклеточных липидов [34].

Механизмы действия miR-30c, miR-33a, miR-33b, miR-128-1, miR-144 и miR-148a будут описаны далее, так как основной точкой приложения является регуляция гомеостаза холестерина ЛПНП и ЛПВП [11–15].

Регуляция гомеостаза холестерина ЛПВП

Прием АП первого и новых поколений нарушает гомеостаз ЛПВП и приводит к снижению их уровня в сыворотке крови [65]. В популяционном исследовании A. Richards-Belle и соавт. (2023) с участием 3255 пациентов показано, что применение АП было достоверно связано с более низким сывороточным уровнем ЛПВП и более высоким уровнем триглицеридов [66].

В последние годы установлено, что miR-33a и miR-33b координированно ингибируют обратный транспорт холестерина с периферии обратно в печень за счет подавления АТФ-связанных кассетных транспортеров A1 (ABCA1), а также ингибируют выведение холестерина из организма путем супрессии белка транспортера ABCB11 и липид-транспортирующей АТФазы 8B1 (ATP8B1), способствующих выведению холестерина из печени в желчь. Они также подавляют ферменты окисления жирных кислот, что приводит к снижению обмена липидов в клетках [11]. Эффекты miR-128-1, miR-144 и miR-148a ассоциированы с подавлением экспрессии ABCA1. Суммарный эффект этих миРНК заключается в снижении оттока холестерина в ЛПВП [13, 14], что делает их перспективными эпигенетическими биомаркерами АП-индуцированной дислипидемии.

Регуляция гомеостаза холестерина ЛПНП

Ассоциированные со снижением уровня ЛПВП миРНК (miR-128-1, miR-148a) способствуют повышению уровня ЛПНП посредством подавления экспрессии их рецепторов, через которые периферические клетки поглощают липиды из циркулирующих ЛПНП. Так, ингибирование miR-128-1 и miR-148a у мышей приводило к усилинию экспрессии рецепторов ЛПНП и увеличивало клиренс циркулирующих ЛПНП, что в последующем приводило к снижению их уровня в плазме [13].

Регуляция атерогенеза

Атерогенез является важным звеном патогенеза МетС и АИМетС. Показано, что длительный прием некоторых атипичных АП может повышать риск развития атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РШС [67]. В последние годы продемонстрировано, что миРНК, помимо ранее описанных механизмов влияния на липидный метаболизм и адипогенез, регулируют процессы атерогенеза. Так, ингибирование miR-33 увеличивает транспорт холестерина из макрофагов в плазму, печень и кал более чем на 80%, что может предотвращать образование пенистых клеток и атеросклероз за счет увеличения активности ABCA1 и, как следствие, повышения уровня ЛПВП. Гипоэкспрессия miR-33 взаимосвязана и с другими атеропротекторными эффектами, включая регуляцию функциональной поляризации макрофагов [11].

К сильным ингибиторам оттока холестерина из различных тканей, включая макрофаги, относится также miR-144. Так, показано, что гипоэкспрессия miR-144 на животных моделях приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза [14].

Жировой гепатоз

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в мире и одним из многих проявлений инсулинерезистентности и МетС [68]. Это прогрессирующее заболевание, которое характеризуется резистентностью печени к инсулину и воспалением, связанным с накоплением жира в печени. У пациентов, принимающих АП, независимо от клинического диагноза частота встречаемости НАЖБП выше, чем в общей популяции [68]. Гиперэкспрессия miR-34a (как у человека, так и у мышей) способствует развитию НАЖБП. Ингибирование этой миРНК на мышью модели оказывало терапевтический эффект при НАЖБП, что было связано с miR-34a-опосредованной репрессией PPAR α и последующим подавлением метаболизма жирных кислот в печени [11].

Регуляция чувствительности к инсулину

Известно, что длительный прием АП может оказывать негативное влияние на рецепторы к инсулину и различные сигнальные инсулиновые пути. Как следствие, повышается риск развития инсулинерезистентности как одного из ведущих звеньев патогенеза АИМетС у пациентов

с РШС [69–71]. Ряд микроРНК, таких как miR-let7, miR-15b, miR-19, miR-29, miR-33a/b, miR-103, miR-107, miR-143, miR-155, miR-223 miR-378, miR-451-1, miR-802, снижают чувствительность клеток различных органов и тканей к инсулину.

Высоко консервативная miR-let7 экспрессируется в скелетных мышцах, где она ингибирует рецептор инсулина 2 (IRS2) и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), тем самым снижая чувствительность мышечной ткани к инсулину [11].

Гиперэкспрессия miR-15b блокирует рецепторы инсулина IRS1 в гепатоцитах, способствуя развитию печеночной инсулинерезистентности [11]. MiR-19 ингибирует липидный гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), участвующий в передаче сигналов инсулина в печени [11, 72]. МикроРНК семейства miR-33 блокируют субстрат IRS2, который является ключевым компонентом инсулинового сигнального пути [11]. В адипоцитах miR-103 и miR-107 подавляют экспрессию кавеолина, что приводит к ослаблению силы сигналов, передаваемых на инсулиновые рецепторы [16].

Гиперэкспрессия miR-143 вызывает инсулинерезистентность за счет ингибирования ORP8 (OSBP-related protein 8), являющегося членом семейства оксистерол-строительного белка (OSBP), и блокады активации пути PI3K/AKT инсулином [11, 73]. Секретируемая макрофагами циркулирующая miR-155 ингибирует передачу сигнала инсулина, подавляя экспрессию PPAR γ в миоцитах (скелетных мышцах и миокарда) и гепатоцитах [11, 74].

Гены *IRS1* (insulin receptor substrate 1 – субстрат 1 инсулинового рецептора) и *SLC2A4* (solute carrier family 2, member 4 – семейство переносчиков растворенных веществ 2 типа, член 4; известный также как *GLUT4* – ген транспортера глюкозы 4 типа), участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, являются мишениями для miR-223. Эта микроРНК также модулирует экспрессию регулируемого инсулином белка-переносчика GLUT4. Нарушение регуляции экспрессии этой микроРНК может подавлять сигнальный каскад инсулина, что может привести к инсулинерезистентности и сахарному диабету 2 типа [8].

MiR-378 подавляет экспрессию каталитической субъединицы фосфоинозитида 3-киназы (PI3K) p110a. Поскольку PI3K является ключевым трансдуктором инсулиновой сигнализации, устойчивая гиперэкспрессия miR-378 приводит к инсулинерезистентности [17], а miR-802 воз-

действует на экспрессию фактора транскрипции HNF1B, усиливая регуляцию HNF1B-ассоциированных генов *SOCS1* и *SOCS3* (кодирующих супрессоры 1 и 3 типа цитокинового сигнального пути), что ухудшает передачу сигнала инсулина путем ингибиования фосфорилирования белков IRS [18].

Регуляция экспрессии инсулина

АП могут блокировать мускариновые M3-рецепторы на мембране β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к подавлению секреции инсулина, стимулируемой холинергическими рецепторами, и препятствует транспортировке глюкозы в периферические ткани. Считается, что дефицит функции β -клеток, вызванный длительным приемом АП, обусловлен сочетанием инсулинерезистентности и сниженной секреции инсулина, стимулируемой глюкозой [75]. Экспрессия инсулина, а также слияние и высвобождение гранул инсулина, контролируется микроРНК.

МикроРНК, ингибирующими экспрессию и секрецию инсулина, являются: miR-7a, miR-26a, miR-29, miR-124a, miR-130a, miR-130b, miR-152, miR-187, miR-200, miR-204, miR-375 и miR-802.

Так, miR-7a ингибирует транскрипцию гена инсулина, подавляя экспрессию парного боксово-белка Pax6 (paired box protein Pax-6, также известен как aniridia type II protein (AN2) – белок аниридии II типа или окулоромбин), а также ингибирует транскрипцию гена, кодирующего инсулиноподобный пептид IIp2, посредством неустановленного механизма. В дополнение к регуляции экспрессии инсулина miR-7a снижает количество инсулина, выделяемого β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, подавляя белки, участвующие в перестройке цитоскелета. Эта микроРНК подавляет экспрессию гена CAPZA1 (capping protein (actin filament) muscle Z-line, alpha 1), кодирующего альфа-1 субъединицу белка, покрывающего F-актин, необходимую для высвобождения инсулиноподобных пептидов и повышения их уровня в крови. Кодируемые этими генами белки связываются с заостренными концами F-актина и предотвращают полимеризацию и деполимеризацию актиновых филаментов, подавляя активный рост актиновых филаментов и стабилизируя цитоскелет. Гиперэкспрессия этой микроРНК приводит к ингибированию продукции α -синуклеина, действующего как молекулярный шаперон при сборке комплексов белка, ассоциированного с синаптосомами (SNARE-комплексов). В свою

очередь, а-синуклеин и SNARE осуществляют слияние внутриклеточных транспортных везикул с мембраной мишенью, ограничивая SNARE-зависимую сборку инсулина и слияние гранул инсулина [11].

MiR-26a экспрессируется в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и ингибирует экспрессию зависимой от напряжения субъединицы-С кальциевых каналов L-a1 типа, которая опосредует приток кальция и SNARE-зависимое слияние гранул инсулина с плазматической мембраной β -клеток и последующее высвобождение инсулина в системный кровоток [19].

Производка монокарбоксилатного транспортера 1 типа (*MCT1*) в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы может ингибироваться при гиперэкспрессии трех паралогов miR-29, непосредственно подавляющих матричную РНК гена *MCT1*. Этот белок-транспортер осуществляет перенос лактата и пирувата в митохондрии. При ингибировании производки *MCT1* β -клетки перестают вырабатывать инсулин во время физических нагрузок, что приводит к значительному повышению уровня циркулирующих лактата и пирувата в системном кровотоке [11].

MiR-130a, miR-130b и miR-152 снижают уровни глюкокиназы (GCK) и субъединицы E1-a1 пищеватдегидрогеназы (PDHA1). GCK действует на первом этапе гликолиза. PDHA1 преобразует пищеват, полученный в результате гликолиза, в ацетил-КоА в митохондриях. Гиперэкспрессия данных миРНК снижает внутриклеточное соотношение АТФ/АДФ, синтез и секрецию инсулина [20].

Экспериментальная гиперэкспрессия miR-187 на животной модели приводила к ингибированию протеинкиназы 1 типа, взаимодействующей с гомеодоменом (HIPK1), ослабляя вызванную глюкозой секрецию инсулина *in vitro* [11]. Экспериментальная гиперэкспрессия miR-200 (на животной модели) приводила к апоптозу β -клеток островков Лангерганса путем подавления экспрессии гена антиапоптоза и стрессоустойчивости *DNAJC3* (*DnaJ homolog subfamily C member 3*), играющего важную роль в развитии сахарного диабета, и гена *XIAP* (*X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein*), ингибитора апоптотической каспазы [21].

MiR-204 подавляет экспрессию рецептора глюкагон-подобного пептида 1 типа (*glucagon-like peptide-1, GLP1*) на поверхности β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, тем са-

мым блокируя GLP1-провоцированное высвобождение инсулина из β -клеток путем увеличения их чувствительности к глюкозе [11]. Похожему с miR-7 механизму работает miR-375, влияющая на экспрессию миотрофина, который связывается со свободным CAPZA1 и регулирует его активность, препятствуя связи CAPZA1 с острым концом F-актина [11].

MiR-802 снижает экспрессию инсулина, блокируя связь промотора гена, кодирующего инсулин, с фактором транскрипции NEUROD1 (*neurogenic differentiation 1*). Этот фактор активирует транскрипцию генов, содержащих специфическую последовательность ДНК, известную как E-box, и регулирует экспрессию гена инсулина, влияя на риск развития сахарного диабета II типа. Ингибирование секреции инсулина работает похожему с miR-26a принципу, противодействуя притоку кальция путем подавления рецепторов WNT5A (*protein Wnt-5a*), действующих аутокринным/паракринным образом и передающих сигналы через Ca^{2+} /кальмодулин-зависимую протеинкиназу II типа, стимулирующую активность кальциевого канала высокого напряжения для притока кальция [22].

Регуляция метаболизма глюкозы

Известно, что подавляют гликонеогенез и метаболизм глюкозы 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.

MiR-27, miR-29 и miR-451-1 ингибируют гликонеогенез в печени путем регуляции функциональной активности глюконеогенного пути (глицеролкиназы, GK) и фактора транскрипции (FOXO1) [11]. MiR-33b непосредственно подавляет экспрессию двух ключевых генов глюконеогенеза, кодирующих фосфоенолпищеваткарбоксикиназу 1 (PCK1) и глюкозо-6-фосфатазу (G6PC), что подавляет глюконеогенез [11]. MiR-466b непосредственно ингибирует экспрессию фосфоенолпищеваткарбоксикиназы (PEPCK), ключевого глюконеогенетического фермента [11]. Механизмы подавления метаболизма глюкозы у остальных миРНК освещались ранее [11, 16–22].

Регуляция аппетита

Воздействуя на различные структуры головного мозга, а также на множество нижеописанных сигнальных путей, АП первого и новых поколений способны воздействовать на регуляцию

аппетита и вызывать расстройство пищевого поведения, связанное с АИМетС [76, 77].

В ходе исследований установлено, что миРНК участвуют в регуляции аппетита путем нацеливания на нейроны проопиомеланолипокортина (РОМС) и нейропептида Y (NPY) в аркуатных ядрах гипоталамуса. В частности, к возбуждающим аппетит миРНК относятся 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.

MiR-7a высоко экспрессируется в нейронах NPY/AgRP, которые оказывают орексигенный эффект [28]. Гиперэкспрессия miR-200a в гипоталамусе связана с нарушением контроля за потреблением пищи и нарушением передачи сигналов лептина/инсулина через изменение экспрессии IRS2. Похожему механизму орексигенный эффект оказывают miR-141 и miR-429 [25]. Голодание приводит к гиперэкспрессии miR-let7a, miR-9, miR-30e, miR-132, miR-145 и miR-218, что свидетельствует об орексигенном эффекте этих миРНК [27].

При снижении продукции лептина повышается уровень экспрессии miR-383, miR-384-3p и miR-488, что приводит к ингибиции матричной РНК гена ROMC, кодирующего ключевой анорексигенный регулятор потребления пищи [25]. MiR-342 связана с увеличением популяции и усиленной активацией NPY-орексигенных нейронов, что приводит к повышению потребления пищи [26] с риском развития центрального ожирения.

Регуляция экспрессии нейропептида Y

Длительный прием некоторых АП (например, клозапина и рисперидона) может приводить к повышению уровня NPY и других биомаркеров АИМетС в сыворотке крови [77, 78].

Идентифицированы миРНК, связанные с увеличением экспрессии NPY. Так, гиперэкспрессия miR-708, miR-2137 в моделях клеток гипоталамуса повышает уровень экспрессии мРНК Npy через косвенный механизм, который не включает прямое связывание с Npy 3'UTR [29].

Регуляция чувствительности к лептину

В последние годы активно обсуждается влияние АП новых поколений на изменение сывороточных уровней протеогормона энергетического обмена лептина и лептиночувствительности адипоцитов. Этот гормон путем воздействия на клеточные рецепторы в дугообразном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса участвует

в регуляции аппетита, предотвращает гиперфагию и развитие ожирения. Исследования последних лет продемонстрировали, что изменение уровня лептина в крови может рассматриваться как перспективный биомаркер АИМетС у пациентов с РШС [77, 79].

Показана отрицательная корреляционная связь между повышением уровня miR-15a, miR-16, miR-33, miR-223, miR-363 и miR-532 и снижением уровня лептина в плазме крови [8]. Кроме того, гиперэкспрессия miR-200a, miR-200b и miR-429 обнаружена в орексигенных нейронах гипоталамуса у нокаутных мышей с первичным дефицитом лептина и первичным дефицитом рецептора лептина (LepR). MiR-200a напрямую ингибирует IRS2 и LepR, которые являются ее прямыми мишениями. Ингибирование miR-200a в гипоталамусе повышает экспрессию мРНК LEPR и IRS2, увеличивая чувствительность орексигенных нейронов гипоталамуса к лептину и инсулину [28].

Регуляция экспрессии орексина

Развитие АИМетС у пациентов с РШС может быть непосредственно связано с влиянием АП на молекулы, участвующие в регуляции системного метаболизма, в частности на нейропептид орексин, синтезирующийся нейронами гипоталамуса [80]. Некоторые миРНК ингибируют экспрессию орексина, что представляет клинический интерес, поскольку этот нейропептид не только участвует в регуляции цикла сна и бодрствования, вегетативных функций, но и в регуляции пищевого поведения.

В частности, miR-137, miR-637, miR-654 и miR-665 ингибируют мРНК HCRT в нейронах гипоталамуса [19]. При этом исследователи отмечают, что miR-137 генетически связана с повышенным риском не только АИМетС у пациентов с психическими расстройствами, но и непосредственно с риском развития психических расстройств (в частности, шизофрении) [32].

Регуляция экспрессии тиреоидных гормонов

Известно, что длительный прием АП взаимосвязан с изменением экспрессии тиреоидных гормонов и нарушением функции щитовидной железы. При этом большинство ранее проведенных исследований продемонстрировали АП-индуцированное повышение уровня экспрессии тиреотропного гормона [81]. Снижение уровня этих гормонов коррелирует с повышенными концентрациями общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов в крови. При этом патогенетическое

прогрессирование дислипидемии, связанной с вторичным гипотиреозом, может быть ассоциировано со снижением сывороточной концентрации тиреоидных гормонов и повышением сывороточной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ). Таким образом, АП-индуцированный гипотиреоз может вызывать дислипидемию и связанные с ней метаболические расстройства, включая АИМетС [82].

Идентифицированы несколько миРНК (miR-21, miR-146, miR-214), которые индуцируют экспрессию тиреоидных гормонов. МиРНК контролируют экспрессию тиреоидных гормонов путем регуляции ферментов семейства дейодиназ. Дейодиназы 1 типа (DIO1) и 2 типа (DIO2) катализируют превращение Т4 в Т3 в тканях-мишениях, повышая внутриклеточный уровень активного гормона. Дейодиназа 3 типа (DIO3) вызывает инактивацию гормонов, поскольку она преобразует Т4 (тироксин) и Т3 (трийодтиронин) в неактивные метаболиты (T3 – биологически неактивный изомер тиреоидного гормона Т3; и Т2 известный как 3,5-T2 – Janus-faced thyroid hormone metabolite) путем дейодирования по внутреннему кольцу [34]. Кроме того, некоторые миРНК (miR-27, miR-155, miR-181, miR-200a, miR-221, miR-224, miR-246, miR-383, miR-425) снижают экспрессию тиреоидных гормонов [34]. При этом miR-27, miR-155, miR-181, miR-200a, miR-221, miR-246 и miR-425 снижают экспрессию TR β , что вместе с регуляцией DIO1 приводит к локальному гипотиреозу и снижению передачи сигналов тиреоидных гормонов. Гиперэкспрессия miR-224 и miR-383 репресирует мРНК DIO1, что приводит к снижению продукции тиреоидных гормонов [34].

Регуляция экспрессии паратиреоидного гормона

Нарушение метаболизма, ассоциированное с дефицитом витамина D, действует синергически с другими путями, способствуя увеличению веса, индуцированного приемом АП. Хотя прямое катаболическое действие АП на молекулу витамина D не продемонстрировано, АП могут снижать уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови за счет нарастания жировой ткани и фолликулярных структур, снижения функциональной активности главных темных паратиреоцитов и усиления функции окси菲尔ных клеток в паращитовидной железе, ухудшать метаболизм витамина D и снижать его уровень [83]. Гиперэкспрессия mir-24 ингибирует продукцию ПТГ, связывая транскрипты CDKN1B/p27,

CDKN2A/p16, TGF β 1 и CASP8, которые участвуют в развитии гиперпаратиреоза [35].

В свою очередь, miR-27b ингибирует экспрессию гена VDR (vitamin D receptor), кодирующего ядерный рецептор витамина D, за счет чего снижается чувствительность клеток к витамину D, способствуя развитию вторичного гиперпаратиреоза [35].

Перспективы использования миРНК как биомаркеров АИМетС

Переход к персонализированной психиатрии отражает современные подходы к индивидуальной оценке безопасности и риска развития нежелательных реакций АП на фоне фармакотерапии психических расстройств [84, 85]. Исследование АП-индуцированного изменения уровня экспрессии миРНК возможно в различных тканях (головной мозг, периферические ткани), но наибольший клинический интерес представляют миРНК, циркулирующие в периферической крови (плазме, экзосомах, мононуклеарах) в связи с высокой доступностью биообразцов. Например, известно, что в плазме крови рисперидон и арипипразол подавляют экспрессию циркулирующих miR-130b и miR-193a-3p [86], а оланzapин, кветиапин, зипрасидон и рисперидон ингибируют экспрессию miR-30e, miR-132, miR-195 и miR-432 [87]; в мононуклеарах периферической крови – рисперидон, оланzapин, кветиапин, арипипразол и зипрасидон повышают экспрессию miR-30a-5p [88], оланzapин, кветиапин, зипрасидон и рисперидон снижают экспрессию miR-21 [89], а рисперидон повышает экспрессию miR-132, miR-664* и miR-1271 [90].

Проанализированы результаты 34 исследований (9 клинических и 25 доклинических) за 2014–2024 гг., отражающих роль миРНК в ключевых звеньях патогенеза МетС и АИМетС. Исследования с участием пациентов с МетС в целом и АИМетС в частности у пациентов с психическими расстройствами пока единичны и выполнены на небольших выборках, что не позволяет обобщить представленные результаты и транслировать их в клиническую практику. Однако настоящий обзор демонстрирует потенциальную роль циркулирующих миРНК как прогностических или предиктивных эпигенетических биомаркеров АИМетС, особенно тех миРНК, которые участвуют в нескольких звеньях патогенеза АИМетС. Это позволило классифицировать миРНК в зависимости от степени риска развития АИМетС: низкий риск

для микроPHK с сугубо протективными свойствами для двух и более звеньев патогенеза АИМетС; средний риск для микроPHK с предиктивными свойствами в отношении одного звена патогенеза, но протективными свойствами в отношении другого звена; высокий риск для микроPHK-предикторов двух и более звеньев патогенеза АИМетС (рис. 1).

Продолжение изучения этих микроPHK важно для последующего планирования трансляционных исследований, обеспечивающих адаптацию и применение полученных результатов в реальной клинической практике психиатра. Учитывая, что циркулирующие микроPHK являются стабильными молекулами, устойчивыми при пробоподготовке и повторных циклах заморозки-разморозки, исследование их уровня в периферической крови является перспективным в связи с ожидаемой большой повторяемостью полученных результатов у разных пациентов с АИМетС.

В то же время данные некоторых проанализированных нами исследований были противоре-

чивыми. Так, гиперэкспрессия провоспалительной [9] микроPHK (miR-let7a) ассоциировалась с инсулинерезистентностью [11]. Кроме того, эта микроPHK обладала орексигенными свойствами, ассоциированными с повышением чувствительности к лептину [27]. Однако ее паралог (miR-let7b) оказывал ингибирующее действие на экспрессию NPY, что приводило к подавлению аппетита и снижению риска центрального ожирения [29]. MiR-7 индуцирует метаболизм липидов [11] и препятствует развитию системного воспаления [9], но подавляет углеводный метаболизм, снижая экспрессию инсулина [11], и оказывает орексигенный эффект [28]. Противовоспалительная miR-9 [9] также оказывает орексигенный эффект через увеличение чувствительности к лептину [27]. Ингибирующая системное воспаление miR-20a [9] может быть индуктором адипогенеза [10], но два ее паралога (miR-26 и miR-26a) оказывают принципиально разное воздействие на метаболизм глюкозы. MiR-26 активирует экспрессию инсулина и, как следствие, усиливает метаболизм углево-

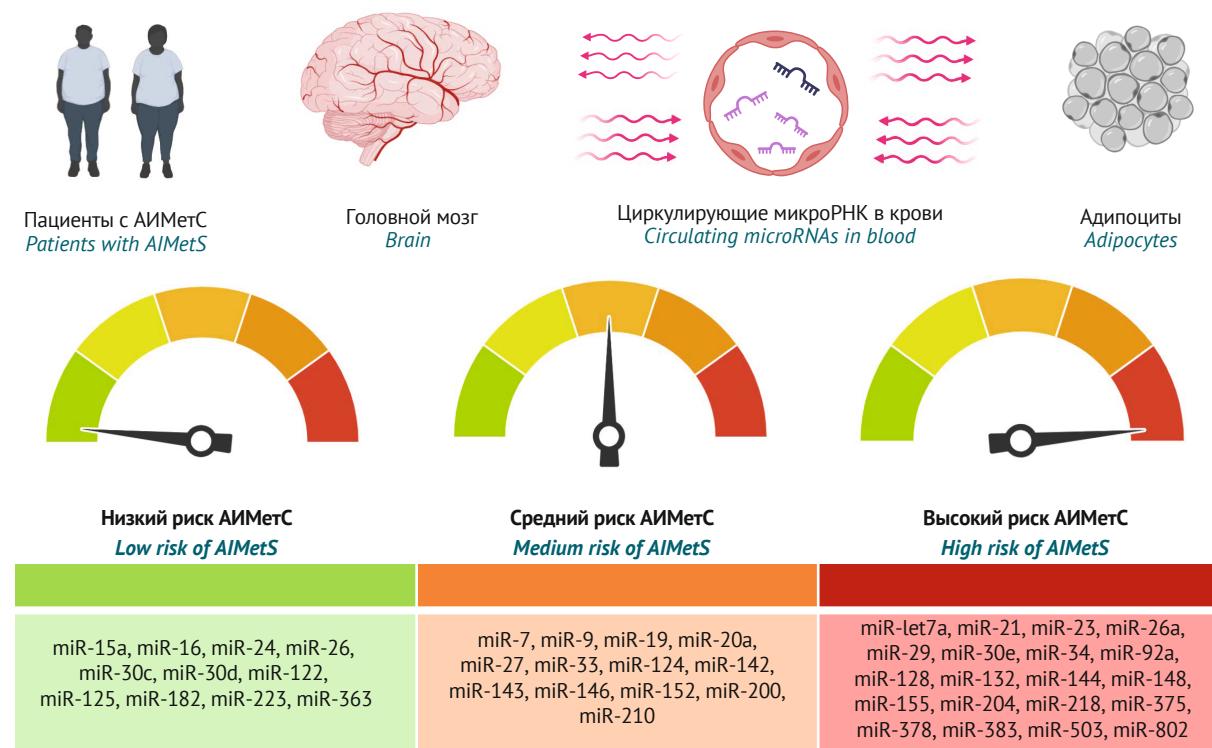


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Градация циркулирующих микроPHК в крови по степени риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (АИМетС)

Fig. 1. Circulating microRNA classification based on the risk of developing antipsychotic-induced metabolic syndrome (AIMetS)

дов путем ингибирования репрессоров транскрипции инсулина [23], но ее паралог (miR-26a) ингибирует SNARE-зависимое высвобождение инсулина в системный кровоток [19].

Результаты исследований роли miR-27 и ее паралогов в патогенезе МетС и АИМетС противоречивы. Так, miR-27a ингибирует антиоксидантный путь Nrf2 [6] и способствует развитию системного воспаления [9], а также приводит к накоплению гликогена в скелетных мышцах и миокарде [11]. Однако miR-27a подавляет дифференцировку адипоцитов [10] и регулирует метаболизм липидов в печени, препятствуя развитию НАЖБП совместно с miR-27b [11]. MiR-27 ингибирует адипогенез через активацию Wnt-пути в преадипоцитах 3T3-L1 [10], но при этом снижает выработку глюкозы печенью, воздействуя на ферменты глюконеогенного пути [11], и способствует развитию гипотиреоза [34].

Некоторые исследователи не изучали паралоги, а оценивали роль в патогенезе отдельных звеньев патогенеза МетС и АИМетС семейства в целом, что (по нашему мнению) вносит путаницу и ухудшает понимание полученных результатов. Например, влияние на патогенез МетС оказывают миРНК семейства miR-33 [8, 11, 28]. В целом гипоэкспрессия миРНК этого семейства приводит к развитию центрального ожирения и инсулинерезистентности. Паралоги miR-33a и miR-33b координированно ингибируют обратный транспорт холестерина с периферии обратно в печень, подавляют ферменты окисления жирных кислот, а также ингибируют выведение холестерина из организма [11]. Гипоэкспрессия miR-33a/b оказывает атеропротекторные эффекты, такие как регуляция функциональной поляризации макрофагов и увеличение транспорта холестерина из макрофагов в плазму, печень и кал, что предотвращает образование пенистых клеток и атеросклероз [8]. Семейство miR-33 снижает чувствительность к инсулину, приводя к развитию инсулинерезистентности. MiR-33 регулирует метаболизм глюкозы, подавляя гликогенолитические ферменты, что приводит к накоплению гликогена в печени, также существуют исследования, демонстрирующие, что семейства miR-33 и miR-33b (в частности) непосредственно подавляют экспрессию ферментов глюконеогенеза [11]. Дополнительно отмечается, что гипоэкспрессия miR-33 (без уточнения паралогов) подавляет аппетит, снижая активность AgRP-нейронов гипоталамуса [24], но при этом снижает чувствительность к лептину [28].

Двойственно на риск развития МетС и АИМетС влияет miR-142. Так, ее противовоспалительный эффект связан с ингибированием синтеза провоспалительных молекул [9], а прооксидантный эффект — со снижением транскрипции антиоксидантного пути Nrf2 [6]. Противовоспалительная miR-143 [9] снижает экспрессию NPY [29], но ассоциирована с усилением адипогенной дифференцировки в преадипоцитах 3T3-L1, центральным ожирением [10] и развитием инсулинерезистентности [11].

Прооксидантная miR-146 [7] оказывает противовоспалительный эффект [9]. Ее паралоги (miR-146a и miR-146b) имеют принципиально разное влияние на адипогенез — miR-146a ингибирует адипогенез, а miR-146b способствует адипогенезу в преадипоцитах 3T3-L1 [10]. MiR-146 повышает уровень тиреоидных гормонов [34], а ее паралог miR-146b повышает экспрессию ПТГ [35].

MiR-152 защищает клетки от окислительного стресса [6], но при этом снижает синтез и секрецию инсулина [20]. Антиоксидантная [6] и противовоспалительная [9] miR-210 является индуктором адипогенеза и биомаркером центрального ожирения [10].

Различия в представленных результатах могут быть обусловлены тем, что проанализированные нами фундаментальные (преимущественно) и клинические исследования имели вариабельный дизайн, а также тем, что в них не учитывались модифицируемые и немодифицируемые факторы риска МетС и АИМетС, как, например, гиподинамия, объем потребления пищи и наследственная предрасположенность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор демонстрирует, что чувствительность и специфичность эпигенетических биомаркеров АИМетС могут варьировать в широком диапазоне в зависимости от характера их влияния (предиктивного или протективного) на один или несколько основных звеньев патогенеза рассматриваемой распространенной нежелательной реакции психофармакотерапии, включая окислительный стресс, системное воспаление, регуляцию адипогенеза и развитие центрального ожирения, липидный метаболизм, гомеостаз холестерина ЛПВП и ЛПНП, атерогенез, жировой гепатоз, а также регуляцию чувствительности к инсулину, его экспрессию, метаболизм глюкозы, аппетита, экспрессию нейропептида Y, орексина тиреоидных гормонов,

паратиреоидного гормона, чувствительность к лептину. Наиболее изученными являются ми-кроPHK – предиктивные биомаркеры окисли-тельного стресса (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) и системного воспаления (miR-21, miR-23a, miR-27a, miR-29a, miR-34a, miR-34c, miR-92a, miR-132, miR-138, miR-155, miR-200, miR-let7a) у пациентов с высоким риском развития МетС и АИМетС. Перспективными и вызывающими большой научный и клинический интерес предиктивными эпигенетическими биомарке-рами АИМетС являются ми-кроPHK, влияющие на уровень экспрессии нейропептидов и чув-ствительность к ним, включая NPY (miR-let7b, miR-29b, miR-33, miR-140, miR-143, miR-503), лептин (miR-let7a, miR-9, miR-30e, miR-132,

miR-145, miR-218, miR-342) и орексин (miR-137, miR-637, miR-654, miR-665).

Направлениями исследований в будущем может быть изучение не только предиктивной роли ми-кроPHK в патогенезе основных звеньев АИМетС, но и комплексного подхода к разработке сигнатур циркулирующих ми-кроPHK, наибо-лее чувствительных и специфичных у пациентов с высоким риском АИМетС.

Разработка новых панелей эпигенетических биомаркеров этой распространенной нежела-тельной реакции при применении АП первого и новых поколений будет способствовать повыше-нию безопасности фармакотерапии психических расстройств. Однако для того чтобы транслиро-вать полученные в мире результаты доклиниче-ских и клинических исследований в клиническую практику, требуется проведение российских исследований для уточнения данных о чувстви-тельности и специфичности циркулирующих ми-кроPHK в крови как биомаркеров АИМетС.

Литература / References

- Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of relative risk and ag-gravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022;21(2):248–71. <https://doi.org/10.1002/wps.20994>
- Peritogiannis V, Ninou A, Samakouri M. Mortality in schizophre-nia-spectrum disorders: Recent advances in understanding and management. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12):2366. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122366>
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll C. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):114–26. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
- De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disor-ders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*. 2011;10(1):52–77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>
- Khasanova AK, Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Petrova MM, Proni-na EA, Bochanova EN, et al. Blood and urinary biomarkers of anti-psychotic-induced metabolic syndrome. *Metabolites*. 2022;12(8):726. <https://doi.org/10.3390/metabo12080726>
- Saha S. Role of microRNA in oxidative stress. *Stresses*. 2024;4(2):269–81. <https://doi.org/10.3390/stresses4020016>
- 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>
- 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>
- 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>
- Engin AB, Engin A. Adipogenesis-related microRNAs in obesity. *Ex-RNA*. 2022;4:16. <https://www.doi.org/10.21037/exrna-22-4>
- 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>
- 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 α. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(8):1467–76. <https://doi.org/10.1002/oby.22863>
- 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>
- 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>
- Irani S, Iqbal J, Antoni WJ, Ijaz L, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces plasma cholesterol in homozygous familial hypercholesterolemic and type 2 diabetic mouse models. *J Lipid Res*. 2018;59(1):144–54. <https://doi.org/10.1194/jlr.M081299>
- Trajkovski M, Haussler 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>
- Liu W, Cao H, Ye C, Chang C, Lu M, Jing Y, et al. Hepatic miR-378 tar-gets p110α and controls glucose and lipid homeostasis by modu-lating hepatic insulin signalling. *Nat Commun*. 2014;5:5684. <https://doi.org/10.1038/ncomms6684>
- Kornfeld JW, Baitzel C, Könner 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>
- Xu H, Du X, Xu J, Zhang Y, Tian Y, Liu G, et al. Pancreatic β cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000603>
- 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>
- Belgardt BF, Ahmed K, Spranger M, Latreille M, Denzler R, Kondratiiuk 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>

22. 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>
23. Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredo-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, et al. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J.* 2011;30(5):835–45. <https://doi.org/10.1038/embj.2010.361>
24. 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>
25. Taoijs 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>
26. 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>
27. 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>
28. Derghal A, Djellout 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>
29. Mak KWY, 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>
30. Dobrodeeva VS, Abdryahanova AK, Nasryrova RF. Personalized approach to antipsychotic-induced weight gain prognosis. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):3–10. <https://doi.org/10.5266/2712-9179-2021-1-1-3-10>
31. Holm A, Possovre ML, Bandarabadi M, Moseholm KF, Justinnissen 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>
32. 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>
33. 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>
34. Aranda A. MicroRNAs and thyroid hormone action. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111175. <https://www.doi.org/10.1016/j.mce.2021.111175>
35. 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>
36. Шнайдер НА, Насырова РФ, Пекарец НА, Гречкина ВВ, Петрова ММ. Роль паттерна циркулирующих миРНК в крови в оценке риска развития антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома (обзор): часть 1. Безопасность и риск фармакотерапии. 2025.
- Shnayder NA, Nasryrova RF, Pekarets NA, Grechkina VV, Petrova MM. Circulating microRNAs are promising biomarkers for assessing the risk of antipsychotic-induced metabolic syndrome (review): Part 1. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-478>
37. Dietrich-Muszalska A, Kolodziejczyk-Czepas J, Nowak P. Comparative study of the effects of atypical antipsychotic drugs on plasma and urine biomarkers of oxidative stress in schizophrenic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:555–65. <https://doi.org/10.2147/NDT.S283395>
38. Tsai MC, Liou CW, Lin TK, Lin IM, Huang TL. Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia: The effect of anti-psychotic drugs. *Psychiatry Res.* 2013;209(3):284–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.023>
39. Bhandari R, Kaur J, Kaur S, Kuhad A. The Nrf2 pathway in psychiatric disorders: Pathophysiological role and potential targeting. *Expert Opin Ther Targets.* 2021;25(2):115–39. <https://www.doi.org/10.1080/14728222.2021.1887141>
40. Fang X, Yu L, Wang D, Chen Y, Wang Y, Wu Z, et al. Association between SIRT1, cytokines, and metabolic syndrome in schizophrenia patients with olanzapine or clozapine monotherapy. *Front Psychiatry.* 2020;11:602121. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.602121>
41. Ткачев ВО, Меньшикова ЕБ, Зенков НК. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE (обзор). *Биохимия.* 2011;76(4):407–22.
- Tkachev VO, Menshchikova EB, Zenkov NK. Mechanism of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system. *Biochemistry (Moscow).* 2011;76(4):407–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/s0006297911040031>
42. Zhang H, Dai S, Yang Y, Wei J, Li X, Luo P, Jiang X. Role of sirtuin 3 in degenerative diseases of the central nervous system. *Biomolecules.* 2024;13(5):735. <https://doi.org/10.3390/biom13050735>
43. Yang W, Nagasawa K, Munch C, Xu Y, Satterstrom K, Jeong S, et al. Mitochondrial sirtuin network reveals dynamic Sirt3-dependent deacetylation in response to membrane depolarization. *Cell.* 2016;167(4):985–1000.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.016>
44. Lee BJ, Marchionni L, Andrews CE, Norris AL, Nucifora LG, Wu YC, et al. Analysis of differential gene expression mediated by clozapine in human postmortem brains. *Schizophr Res.* 2017;185:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.017>
45. Sommerfeld-Klatta K, Jiers W, Rzepczyk S, Nowicki F, Łukasik-Głębocka M, Świderski P, et al. The effect of neuropsychiatric drugs on the oxidation-reduction balance in therapy. *Int J Mol Sci.* 2024;25(13):7304. <https://doi.org/10.3390/ijms25137304>
46. Nasryrova RF, Moskaleva PV, Vairman EE, Shnayder NA, Blatt NL, Rizvanov AA. Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1604. <https://doi.org/10.3390/ijms2105160>
47. Patel S, Keating BA, Dale RC. Anti-inflammatory properties of commonly used psychiatric drugs. *Front Neurosci.* 2023;16:1039379. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1039379>
48. Al-Amin MM, Nasir Uddin MM, Mahmud Reza H. Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013;11(3):144–51. <https://doi.org/10.7558/cpn.2013.11.3.144>
49. Marcinowicz P, Więdrzka M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misial B, et al. A meta-analysis of the influence of antipsychotics on cytokines levels in first episode psychosis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2488. <https://doi.org/10.3390/jcm10112488>
50. Patlolla SR, Donohoe G, McKernan DP. Anti-inflammatory effects of 2nd generation antipsychotics in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2023;160:126–36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.01.042>
51. Cohen T, Sundaresh S, Levine F. Antipsychotics activate the TGF β pathway effector SMAD3. *Mol Psychiatry.* 2013;18(3):347–57. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.186>
52. Prestwood TR, Asgariroozbehani R, Wu S, Agarwal SM, Logan RW, Ballon JS, et al. Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 2021;402:113101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101>
53. Melbourne JK, Pang Y, Park MR, Sudhakar N, Rosen C, Sharma RP. Treatment with the antipsychotic risperidone is associated with increased M1-like JAK-STAT1 signature gene expression in PBMCs from participants with psychosis and THP-1 monocytes and macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2020;79:106093. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106093>
54. Cheng L, Xia F, Li Z, Shen C, Yang Z, Hou H, et al. Structure, function and drug discovery of GPCR signaling. *Mol Biomed.* 2023;4(1):46. <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00156-w>
55. Chen CY, Liu HY, Hsueh YP. TLR3 downregulates expression of schizophrenia gene Disc1 via MYD88 to control neuronal morphology.

- EMBO Rep.* 2017;18(1):169–83.
<https://doi.org/10.1525/embr.201642586>
56. Kosityn YM, de Abreu MS, Kolesnikova TO, Lagunin AA, Porokov VV, Harutyunyan HS, et al. Towards novel potential molecular targets for antidepressant and antipsychotic pharmacotherapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9482.
<https://doi.org/10.3390/ijms24119482>
57. Bahmad HF, Daouk R, Azar J, Sapudom J, Teo JCM, Abou-Kheir W, et al. Modeling adipogenesis: Current and future perspective. *Cells.* 2020;9(10):2326.
<https://doi.org/10.3390/cells9102326>
58. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2024;25(2):279–308.
<https://doi.org/10.1007/s11154-023-09850-0>
59. Li Y, Zhao X, Feng X, Liu X, Deng C, Hu CH. Berberine alleviates olanzapine-induced adipogenesis via the AMPKα-SREBP pathway in 3T3-L1 Cells. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1865.
<https://doi.org/10.3390/ijms17111865>
60. Chen CC, Hsu LW, Huang KT, Goto S, Chen CL, Nakano T. Overexpression of Insig-2 inhibits atypical antipsychotic-induced adipogenic differentiation and lipid biosynthesis in adipose-derived stem cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):10901.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-11323-9>
61. Fehsel K, Bouvier ML. Sex-specific effects of long-term antipsychotic drug treatment on adipocyte tissue and the crosstalk to liver and brain in rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2188.
<https://doi.org/10.3390/ijms25042188>
62. Ma J, Zheng Y, Sun F, Fan Y, Fan Y, Su X, et al. Research progress in the correlation between SREBP/PCSK9 pathway and lipid metabolism disorders induced by antipsychotics. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;48(10):1529–38.
<https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230029>
63. Vantaggiato C, Panzeri E, Citterio A, Orso G, Pozzi M. Antipsychotics promote metabolic disorders disrupting cellular lipid metabolism and trafficking. *Trends Endocrinol Metab.* 2019;30(3):189–210.
<https://doi.org/doi:10.1016/j.tem.2019.01.003>
64. Delacretaz A, Vandenberghe F, Glatard A, Dubath C, Levier A, Ghollam-Rezaee M, et al. Lipid disturbances in adolescents treated with second-generation antipsychotics: Clinical determinants of plasma lipid worsening and new-onset hypercholesterolemia. *J Clin Psychiatry.* 2019;80(3):18m12414.
<https://doi.org/10.4088/JCP.18m12414>
65. O'Donnell C, Demler TL, Trigoboff E, Lee C. The impact of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels and risk of movement disorders in patients taking antipsychotics. *Innov Clin Neurosci.* 2024;21(4–6):27–30. PMID: PMC11208005
66. Richards-Belle A, Austin-Zimmerman I, Wang B, Zartaloudi E, Cotic M, Gracie C, et al. Associations of antidepressants and antipsychotics with lipid parameters: Do CYP2C19/CYP2D6 genes play a role? A UK population-based study. *J Psychopharmacol.* 2023;37(4):396–407.
<https://doi.org/10.1177/02698811231152748>
67. Chen CH, Leu SJ, Hsu CP, Pan CC, Shyue SK, Lee TS. Atypical antipsychotic drugs deregulate the cholesterol metabolism of macrophage-foam cells by activating NOX-ROS-PPAR γ -CD36 signaling pathway. *Metabolism.* 2021;123:154847.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154847>
68. Gangopadhyay A, Ibrahim R, Theberge K, May M, Houseknecht KL. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and mental illness: Mechanisms linking mood, metabolism and medicines. *Front Neuosci.* 2022;16:1042442.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1042442>
69. Chen J, Huang XF, Shao R, Chen C, Deng C. Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. *Front Neurosci.* 2017;11:643.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00643>
70. Weeks KR, Dwyer DS, Aamodt EJ. Antipsychotic drugs activate the *C. elegans* Akt pathway via the DAF-2 insulin/IGF-1 receptor. *ACS Chem Neurosci.* 2010;1(6):463–73.
<https://doi.org/10.1021/cn100010p>
71. Kowalchuk C, Kanagasundaram P, Belsham DD, Hahn MK. Antipsychotics differentially regulate insulin, energy sensing, and inflammation pathways in hypothalamic rat neurons. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;104:42–8.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.029>
72. Li YZ, Di Cristofano A, Woo M. Metabolic role of PTEN in insulin signaling and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(8):a036137.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036137>
73. Ramasubbu K, Devi Rajeswari V. Impairment of insulin signaling pathway PI3K/Akt/mTOR and insulin resistance induced AGEs on diabetes mellitus and neurodegenerative diseases: A perspective review. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(6):1307–24.
<https://doi.org/10.1007/s11010-022-04587-x>
74. Zhou W, Sun J, Huai C, Liu Y, Chen L, Yi Z, et al. Multi-omics analysis identifies rare variation in leptin/PPAR gene sets and hypermethylation of ABCG1 contribute to antipsychotics-induced metabolic syndromes. *Mol Psychiatry.* 2022;27(12):5195–205.
<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01759-5>
75. Nwosu BU, Meltzer B, Maranda L, Ciccarelli C, Reynolds D, Curtis L, et al. A potential role for adjunctive vitamin D therapy in the management of weight gain and metabolic side effects of second-generation antipsychotics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9–10):619–26.
<https://doi.org/10.1515/jpem.2011.300>
76. Mukherjee S, Skrede S, Milbank E, Andriantsitohaina R, López M, Fernø J. Understanding the effects of antipsychotics on appetite control. *Front Nutr.* 2022;8:815456.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.815456>
77. Добродеева ВС, Шнайдер НА, Миронов КО, Насырова РФ. Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: система лептина и нейропептида Y. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2021;55(1):3–10. Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Mironov KO, Nasirova RF. Pharmacogenetic markers of antipsychotic-induced weight gain: Leptin and neuropeptide Y. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2021;55(1):3–10 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-3-10>
78. Klemettilä JP, Kampman O, Solismaa A, Lyttikäinen LP, Seppälä N, Viikki M, et al. Association study of arcuate nucleus neuropeptide Y neuron receptor gene variation and serum Npy levels in clozapine treated patients with schizophrenia. *European Psychiatry.* 2017;40:13–9.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.07.004>
79. Zhang Y, Li X, Yao X, Yang Y, Ning X, Zhao T, et al. Do leptin play a role in metabolism-related psychopathological symptoms? *Front Psychiatry.* 2021;12:710498.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.710498>
80. Chen PY, Chang CK, Chen CH, Fang SC, Mondelli V, Chiu CC, et al. Orexin-a elevation in antipsychotic-treated compared to drug-free patients with schizophrenia: A medication effect independent of metabolic syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(11):2172–81.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.03.008>
81. Burghardt KJ, Mando W, Seyouni B, Yi Z, Burghardt PR. The effect of antipsychotic treatment on hormonal, inflammatory, and metabolic biomarkers in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2022;42(6):504–13.
<https://doi.org/10.1002/phar.2689>
82. Su X, Chen X, Peng H, Song J, Wang B, Wu X. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022;22(3):326–39.
<https://doi.org/10.17305/bjbs.2021.6606>
83. Nwosu BU, Meltzer B, Maranda L, Ciccarelli C, Reynolds D, Curtis L, et al. A potential role for adjunctive vitamin D therapy in the management of weight gain and metabolic side effects of second-generation antipsychotics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9–10):619–26.
<https://doi.org/10.1515/jpem.2011.300>
84. Neznanov NG. A paradigm shift to treat psychoneurological disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2021;1(1):1–2.
85. Ashurov ZS. The evolution of personalized psychiatry. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):1–2.
86. Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015;172(11):1141–7.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14030273>
87. Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z, et al. MiR143-3p-mediated NRG-1-dependent mitochondrial dysfunction contributes to olanzapine resistance in refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2022;92(5):419–33.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.03.012>

88. Liu S, Zhang F, Shugart YY, Yang L, Li X, Liu Z, et al. The early growth response protein 1-miR-30a-5p-neurogenic differentiation factor 1 axis as a novel biomarker for schizophrenia diagnosis and treatment monitoring. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e998.
<https://doi.org/10.1038/tp.2016.268>
89. Chen SD, Sun XY, Niu W, Kong LM, He MJ, Fan HM, et al. A preliminary analysis of microRNA-21 expression alteration after anti-psychotic treatment in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;244:324–32.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.087>
90. Yu HC, Wu J, Zhang HX, Zhang GL, Sui J, Tong WW, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015;63:23–9.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.05.007>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Шнайдер* — написание текста рукописи и ее 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 11.03.2025
Принята к публикации 21.03.2025
Online first 10.06.2025

Received 6 December 2024
Revised 11 March 2025
Accepted 21 March 2025
Online first 10 June 2025