

УДК 616.895.7(470):631.523.11:631.523.13:612.8.05

Для цитирования: Карагяур М.Н., Бозов К.Д., Примак А.Л., Шелег Д.А., Арбатский М.С., Джауари С.С., Илларионова М.Е., Семина Е.В., Самоходская Л.М., Климович П.С., Величко А.Я., Драч М.Д., Сотская Е.А., Попов В.С., Рубина К.А., Парфененко М.А., Макусь Ю.В., Цыганков Б.Д., Ткачук В.А., Нейфельд Е.А. Идентификация геномных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани, ассоциированных с развитием параноидной шизофрении (на материале российской популяции). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 1 (122). С. 37-50. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-37-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-37-50)

Идентификация геномных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани, ассоциированных с развитием параноидной шизофрении (на материале российской популяции)

**Карагяур М.Н.^{1,2}, Бозов К.Д.¹, Примак А.Л.¹, Шелег Д.А.^{1,2},
Арбатский М.С.¹, Джауари С.С.¹, Илларионова М.Е.¹, Семина Е.В.¹,
Самоходская Л.М.³, Климович П.С.¹, Величко А.Я.¹, Драч М.Д.¹,
Сотская Е.А.¹, Попов В.С.¹, Рубина К.А.¹, Парфененко М.А.¹,
Макусь Ю.В.¹, Цыганков Б.Д.^{1,4}, Ткачук В.А.^{1,2}, Нейфельд Е.А.^{1,4}**

¹ Факультет фундаментальной медицины

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27/1

² Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27/10

³ Медицинский научно-образовательный центр

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27/10

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет

имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Нарушение функции и экспрессии генов, вовлеченных в процессы закладки и развития головного мозга, считается одной из возможных причин возникновения психических заболеваний. Выявление таких генов и их патологических геномных вариантов открывает новые возможности к диагностике, профилактике и, возможно, лечению ряда психических расстройств. **Цель:** по результатам обследования пациентов с шизофренией и условно здоровых лиц российской популяции идентифицировать геномные варианты в генах морфогенеза головного мозга, потенциально ассоциированные с развитием параноидной шизофрении, как одной из наиболее распространенных форм шизофрении. **Материал и методы.** Участники исследования принадлежали к европеоидной расе, не являлись кровными родственниками и проживали в России. Диагноз параноидной шизофрении (F20.00 и F20.01) устанавливался в ходе клинического собеседования. Для выполнения исследования были сформированы две группы. В основную группу включены пациенты (n=102) с диагнозом шизофрении. Группу сравнения (n=103) составили лица, не имевшие признаков психического заболевания на момент обследования и обращений в психиатрические учреждения в прошлом, с неотягощенным психиатрическим семейным анамнезом. **Результаты.** В данном исследовании представлены результаты изучения распространенности миссенс-мутаций в генах морфогенеза головного мозга у пациентов, страдающих параноидной шизофренией, в российской популяции. В результате проведенного полноэкзомного секвенирования было обнаружено 166 миссенс-мутаций в 70 генах (из 140 исследованных), часть из которых статистически значимо чаще встречалась у пациентов с шизофренией. Так, впервые была установлена ассоциация между частотой встречаемости геномных вариантов rs1944294-T гена *CDH2*, rs11935573-G и rs12500437-G/T гена *DCHS2*, rs1227051-G/A гена *CDH23* и вероятностью манифестации параноидной шизофрении. В случае подтверждения функциональной значимости идентифицированных мутаций в развитии психических заболеваний полученные данные позволят дополнить существующие диагностические панели и предложить новые подходы к комплексной терапии и профилактике отдельных форм шизофрении.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, морфогенез нервной ткани, нейротрофические факторы, навигационные молекулы, секвенирование следующего поколения, аллель-специфичная полимеразно-цепная реакция.

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа психических и когнитивных нарушений представляет собой все более актуальную проблему для человечества и современного общества. Согласно данным ВОЗ, за 2022 г. число лиц, страдающих такими расстройствами, превысило 1 миллиард человек [1], что побуждает исследователей к необходимости установления механизмов, лежащих в основе предрасположенности к развитию данных заболеваний, а также выработке подходов к их своевременной диагностике, профилактике и терапии. Современные концепции возникновения психических заболеваний важную роль отводят генетическим факторам [2], причем появляется всё больше публикуемых свидетельств о взаимосвязи процессов закладки, развития и созревания мозга с особенностями протекания психических процессов и высших психических функций у конкретного человека [3].

Процесс развития мозга является сложным, многоэтапным, требующим координированного взаимодействия множества молекулярных участников [4, 5], а искажение экспрессии и функции отдельных генов может нарушать структуру мозга и закладывать основу развития психических и когнитивных нарушений. Выявление таких генов, изучение функциональной значимости их геномных вариантов, разработка подходов к их своевременной идентификации и терапевтической коррекции представляют собой основные задачи молекулярной психиатрии.

В литературе встречается несколько исследований, посвященных выявлению ассоциации частот встречаемости отдельных геномных вариантов в российской популяции с предрасположенностью к развитию психических заболеваний [6]. Однако практически ни одно из них не было посвящено изучению геномных вариантов генов, участвующих в процессах закладки и развития головного мозга, как материальной основы интеллекта и психического здоровья.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам обследования пациентов с шизофренией и условно здоровых лиц российской популяции идентифицировать геномные варианты в генах морфогенеза головного мозга, потенциально ассоциированные с развитием параноидной шизофрении, как одной из наиболее распространенных форм шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все участники исследования принадлежали к европеоидной расе, не являлись кровными родственниками и проживали в России (жители Москвы и Московской области).

Диагноз параноидной шизофрении (коды по МКБ-10: F20.00 и F20.01) устанавливался врачом-психиатром в ходе клинического собеседования и психодиагностического тестирования на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях Российского общества психиатров «Шизофрения» [7].

Для выполнения исследования были сформированы две группы. В основную группу (ОГ) включены пациенты (n=102) с установленным диагнозом параноидной шизофрении, четверть (25,5%) из них имели отягощенный психиатрический семейный анамнез. Средний возраст пациентов ОГ составил 33 (26; 47) года. Мужчины (54%) преобладали по сравнению с женщинами (46%). Средняя продолжительность заболевания на момент исследования составила 8 (4; 17,8) лет. Средний возраст манифестации заболевания составил 23 (19; 29,8) года.

Критерии включения в группу сравнения (ГС): отсутствие признаков психического заболевания на момент обследования, отсутствие обращений в психиатрические учреждения в прошлом, неотягощенный психиатрический семейный анамнез. ГС по числу (n=103) обследованных была идентична ОГ. Средний возраст психически здоровых лиц был ниже, чем пациентов ОГ – 27 (24,5; 31,5) лет, женщины (68,9%) преобладали над мужчинами (31,1%). Здоровые доноры (n=5), имевшие отягощенный психиатрический семейный анамнез, не были включены в группу сравнения на этапе набора участников исследования.

Секвенирование следующего поколения (NGS) и аналитическая обработка данных

Геномную ДНК для проведения генетических исследований выделяли из ядросодержащих клеток крови пациентов с параноидной шизофренией и психически здоровых доноров с помощью набора для выделения ДНК из крови QiAamp DNA Blood Mini Kit (250) (Qiagen, #51106) в соответствии с рекомендациями производителя. Для полноэкзомного секвенирования были подготовлены ДНК-библиотеки 11 образцов геномной ДНК от пациентов с шизофренией, которые затем были переданы в ООО «Геноаналитика» для проведения полноэкзомного секвенирования.

Для оценки качества результатов секвенирования и предварительной обработки полученных последовательностей (удаление последовательности адаптера на 3'-конце, устранение избыточных прочтений и прочтений низкого качества) нами был применен биоинформативный анализ по методу PRINSEQ.

Прочтения экзомных последовательностей геномной ДНК были выровнены в соответствии с базой данных референс геном человека GRCh37.p13/hg19 при помощи инструмента BWAMEM v. 0.7.17 [8]. При этом проводили одновременное удаление дубликатов прочтений с помощью инструмента для обработки коротких фрагментов секвенированной ДНК SAMtools rmdup.

Короткие генетические варианты идентифицировали и помечали с помощью геномного анализа GATK v. 4.1.7.0 HaplotypeCaller [9]. Значимость таких нуклеотидных замен предсказывали с помощью инструментов GATK tool CNNScoreVariants и snpEff в соответствии с рекомендациями разработчиков. Потенциальную патогенность идентифицированных геномных вариантов оценивали с помощью программ SIFT and PolyPhen-2 на основании баз данных dbNSFP, Clinvar, OMIM и HGMD.

В данном совместном исследовании основным объектом для изучения являлись гены, вовлеченные в процессы морфогенеза мозговой ткани: гены навигационных рецепторов/молекул (*ADIPOR1, CDH1, CDH2, CDH3, CDH4, CDH5, CDH6, CDH7, CDH8, CDH9, CDH10, CDH11, CDH12, CDH13, CDH14, CDH15, CDH16, CDH17, CDH18, CDH19, CDH20, CDH21, CDH22, CDH23, CDH24, CDH25, CDH26, CDH27, CDHR1, CDHR2, CDHR3, CDHR4, CD44, DCC, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA9, EPHA10, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5, EPHB6, ERBB2, ERBB3, ERBB4, IL6R, IL6ST, ITGA3, ITGAV, ITGB1, NRP1, NRP2, PCDHGA12, PLAUR, PLXNA1, PLXNA2, PLXNA3, PLXNA4, PLXNB1, PLXNB2, PLXNB3, PLXNC1, PLXND1, UNC5A, UNC5B, UNC5C, UNC5D,*

UNC5H1, UNC5H2, UNC5H3, UNC5H4, UNC5H5), гены лигандов (*ADIPOQ, CHRDL, EFNA1, EFNA2, EFNA3, EFNA4, EFNA5, EFNB1, EFNB2, EFNB3, IL6, NRG1, NRG2, NRG3, NRG4, NTN1, NTN3, NTN4, NTNG1, NTNG2, PLAUR, RELN, SHH, SEMA3A, SEMA3B, SEMA3C, SEMA3D, SEMA3E, SEMA3F, SEMA3G, SEMA4A, SEMA4B, SEMA4C, SEMA4D, SEMA4F, SEMA4G, SEMA5A, SEMA5B, SEMA6A, SEMA6B, SEMA6C, SEMA6D, SEMA7A*), гены нейротрофических факторов (*NGF, BDNF, NTF3, GDNF, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD*) и их рецепторов (*NTRK1, NTRK2, NTRK3, NGFR, GFRA1, GFRA3, RET*), а также ассоциированные молекулы (*PLAT, PLG*) – в общей сложности 140 генов.

Гены белков, участвующих в синтезе, транспорте, рецепции и обратном захвате нейромедиаторов, а также гены, связанные с выработкой антител и иммунологической толерантностью, для которых ранее также было показано участие в патогенезе психических и поведенческих расстройств [10, 11], в данном исследовании не изучали.

ARMS (Amplification-refractory mutation system)

Оценку распространенности геномных вариантов проводили с помощью опубликованного ранее метода ARMS (Amplification-Refractory Mutation System). В соответствии с ранее описанными рекомендациями [12] для каждой из мишеней было подобрано по 4 праймера, 2 из которых фланкировали идентифицированный однонуклеотидный полиморфизм, распознавая различные его варианты, а 2 внешних праймера отстояли от области мутации на расстоянии 100-250 нуклеотидов. Список использованных праймеров и параметров амплификации приведен в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. И использованные олигонуклеотиды и параметры амплификации для ARMS-детекции отдельных аллельных вариантов в генах морфогенеза нервной ткани

1	2	3	4
BDNF rs6265	BDNF_6265_f	CTGCAGTCTTTTTGTCTGCCGCC	62°C, 300 п.н.
	BDNF_6265_r1	TGACATCATTGGCTGACACTTTCGAACATA	f+r1, T-аллель
	BDNF_6265_f1	CTGGTCCTCATCCAACAGCTCTTCTATCGC	62°C, 199 п.н.
	BDNF_6265_r	TATTCATACTTGGTTGCATGAAGGCTGC	f1+r, C-аллель
CDH13 rs4782724	CDH13_2724_f	CGGGGTCATTTGTGTTCTTTGTCTCCATGTCCT	63°C, 166 п.н.
	CDH13_2724_r1	GCAGGCAAATTTACCTGCATGGTTGAAGCTGCAGGTAG	f+r1, C-аллель
	CDH13_2724_f1	GAGAATGGCCCACAGATGCCTGGGCGTGATT	63°C, 264 п.н.
	CDH13_2724_r	CTTCAAGTTACATTCATCCAATTGCCACACAAT	f1+r, T-аллель
CDH23 rs1099947, rs1227051	CDH23_9947_f	TGGGCCAAAGGAGACGTGCGAGAG	64°C, 170 п.н.
	CDH23_9947_r1	CTCACCTGTCAGGGTCATCACTGAAGAAGTACT	f+r1, A-аллель
	CDH23_9947_f1	GACAATGATGCAGGCACCTTTGGGGAAGTCGG	64°C, 270 п.н.
	CDH23_9947_r	GTGCCCCAGAGAGTTGAGGAGACTTGAC	f1+r, G-аллель
	CDH23_7051_f	GCTCTCCTCCCAGAACGTGGGTGGAGGTAC	67°C, 150 п.н.
	CDH23_7051_r1	TCTCACCGCTGATGCGGTCCATGCGGAAGCT	f+r1, A-аллель
	CDH23_7051_f1	CCTACTACATCACCGAGGGCAACAAGGACATAG	67°C, 280 п.н.

	CDH23_7051_r	AAGGAGTTGTCAAGGATTCGCCCTGCTGTGTG	f1+r, G-аллель
CDH2 rs17445840, rs1944294	CDH2_5840_f	GTGGCCATCCATTAATGTGGTCTGAAGCAAAGC	57,5°C, 182 п.н.
	CDH2_5840_r1	CAAGACAAAGAGACCCAGGAAAAGTGGCAAGTTA	f+r1, T-аллель
	CDH2_5840_f1	CTCCTCAGTTAAGGTTGGCTTCAGGCTCAATTTACTAC	57,5°C, 315 п.н.
	CDH2_5840_r	CCTTTAACCTAAGCAGGATATAGGTTAAGTATTAGGGG	f1+r, C-аллель
	CDH2_4294_f	GGTTAACAGAAATTCACATAAGCATTAAATTCCTTG	59,5°C, 202 п.н.
	CDH2_4294_r1	GTGTATCTTCACTGAGAAATTAAGAACCAAGCAGAACA	f+r1, T-аллель
	CDH2_4294_f1	GGAATGAATAAGGCAATTTTTGTTACCTGAAAGGAAAACATAAA	59,5°C, 308 п.н.
	CDH2_4294_r	GGGATCAGTGAATCAGATGTAATAAGGGCTCT	f1+r, A-аллель
CDH3 rs12923655 rs3114409	CDH3_3655_f	CTGCAGGTCTCCACCCTGGCAGGAAGC	64°C, 160 п.н.
	CDH3_3655_r1	GGATGGCTTGTCCACCCACGTGCTCATAG	f+r1, C-аллель
	CDH3_3655_f1	CCAAGACACAGCCCTTCCACAAATACATGAGGA	64°C, 246 п.н.
	CDH3_3655_r	GTCCCACTCCCTCCACTGTCCACAA	f1+r, A-аллель
	CDH3_4409_f	CACTTGCTGTCTGCTGGTCCCTGAGTGAATG	66,5°C, 164 п.н.
	CDH3_4409_r1	ACAGGTAGTTAGGAGCGGCGGCTCTGCTT	f+r1, A-аллель
	CDH3_4409_f1	CAGAGAGGAAATGGAGGCTTGCAGCTGGCAATC	66,5°C, 241 п.н.
	CDH3_4409_r	CGGCTGCCCCACTCGTTCAGATAATCGTAATC	f1+r, C-аллель
DCHS1 rs4758443	DCHS1_8443_f	GGCCACGCGGATTTACCAGTGTAAGAGTC	66,5°C, 257 п.н.
	DCHS1_8443_r1	GGCCCCTAAGCACCACAGTGCTGTCACCATCTC	f+r1, G-аллель
	DCHS1_8443_f1	GGTGGGTGCATGGTCATTGACATCGCGCACTA	66,5°C, 143 п.н.
	DCHS1_8443_r	GCACAGCTGCAGCCTTGGACAGAGAACAG	f1+r, A-аллель
DCHS2 rs1352714, rs12500437, rs11935573, rs28561984, rs72731014	DCHS2_2714_f	CTCCATATTTTATGGTGACAACATTACCTGAATATTAACAAC	55°C, 201 п.н.
	DCHS2_2714_r1	TGTGTGTAGAAGATAGTTCTGATCACTTTAAGATTGACGCCAACCG	f+r1, C-аллель
	DCHS2_2714_f1	GGAAGGTCTATAATCATACGAAAGTATTGTGGTTGTTCTTATTTCA CCGT	55°C, 319 п.н.
	DCHS2_2714_r	GACTCGTGAAAGTTTATTATACCATTTTGTCCACTTTTTTGTATGC	f1+r, T-аллель
	DCHS2_0437_f	TGCCACCCATCTCTCTATTTGTCCTTGCA	
	DCHS2_0437_r1	GGGTAACAGAAAGAGACTTCATCTTTTTTTTTTTTTTTGGCAGCTAG ATA	58,5°C, 311 п.н.
	DCHS2_0437_f1	CTCCCAAATGCTGTTTTCCCTTCAGAGGCATCG	f+r1, T-аллель
	DCHS2_0437_r	GAGGCCAAGGTGTGAGGATAGCTTGC	58,5°C, 164 п.н.
	DCHS2_5573_f	GGCTGGATGGAAGGAAAATGGGAG	f1+r, G-аллель
	DCHS2_5573_r1	AAGGAAGGAATGGAAGTAACATACAGCATCCTCGT	57°C, 280 п.н.
	DCHS2_5573_f1	GATGACTCATCTAGCATAAACGTCATGTTTTTCATTTCCCG	f+r1, A-аллель
	DCHS2_5573_r	ACCACAACCCCACTTTTATTTCTTTCCCAATG	57°C, 175 п.н.
	DCHS2_1984_f	CAATAGAAAACATTGACTGGGTCTTGCAAAACTAAAAAC	f1+r, G-аллель
	DCHS2_1984_r1	GGAACAGAACCCTTTTGATGTGTTCTTTCCCAAA	57°C, 145 п.н.
	DCHS2_1984_f1	ACAATGACAGTTGTCTGGTTGTAGGCGACCC	f+r1, T-аллель
	DCHS2_1984_r	TGACTGATGAGGCTTCTGGTGCATTCAC	57°C, 265 п.н.
	DCHS2_1014_f	AGAAGATGGGCTCATTGTCATTCACATCATCTACG	f1+r, C-аллель
	DCHS2_1014_r1	TGATTCCGAAAGCGGTGCGATCAGCACTATCCGTG	59°C, 167 п.н.
DCHS2_1014_f1	CTCCACCGCTCCTGGACCTCTCGGTCTAGAAT	f+r1, C-аллель	
DCHS2_1014_r	CTGACCTCAATGACCAACCACCTCTCTTCAG	59°C, 302 п.н.	
			f1+r, T-аллель
PLAU rs2227564	PLAU_7564_f	TGAGGGGAGGAGGCAGGGAAGGC	64°C, 151 п.н.
	PLAU_7564_r1	AGTCATGCACCATGCACCTTTGGACAAGTG	f+r1, C-аллель
	PLAU_7564_f1	CTGGTGTATGTGCAGGTGGCCTAAAGTT	64°C, 256 п.н.
	PLAU_7564_r	AATTCTTCTGGAGGAGAGGAGGGCTTTTTTC	f1+r, T-аллель
PLAUR rs4760	PLAUR_4760_f	CACTGGCCTGAGGTACACAGCAAGTCTGTAG	62,5°C, 187 п.н.
	PLAUR_4760_r1	CTCAGCCTGGCCCTGCCATCTCAGCAC	f+r1, G-аллель
	PLAUR_4760_f1	CAGTCTGGCAGTCATTAGCAGGGTGATGGTAA	62,5°C, 267 п.н.
			f1+r, A-аллель

Примечание. Столбцы в таблице обозначены: 1 – ген и геномный вариант гена, 2 – праймер, 3 – последовательность 5'->3', 4 – температура отжига праймера, длина ампликона, детектируемая аллель.

Для амплификации использовали ПЦР-смесь 5X ScreenMix-HS (UDG) (Евроген, #PK243L) согласно инструкциям производителя. Для визуализации выявленных геномных вариантов продукты амплификации разделяли с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. Визуализацию продуктов ПЦР проводили при помощи ChemiDoc™ MP Imaging System.

Специфичность амплифицированных продуктов подтверждалась секвенированием по Сэнгеру наиболее длинного ампликона, полученного с помощью внешних праймеров.

Статистическая обработка

Статистическую обработку и визуализацию данных проводили в программе SigmaPlot11.0 (Systat Software, Inc., Germany). В сравниваемых группах для каждого из геномных вариантов подсчитывали распределение идентифицированных аллелей (гомозиготы AA и BB, гетерозиготы AB). Попарное сравнение частот встречаемости обнаруженных вариантов между основной группой и группой сравнения осуществляли с помощью точного теста Фишера для матриц 2×3 в расширении Фримена–Хэлтона [13]. Поскольку одновременно производили сравнение только двух групп, поправку Бонферрони не использовали. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая глава результатов (секвенирование)

Выполнено полноэкзомное секвенирование 11 образцов геномной ДНК пациентов, страдающих параноидной шизофренией, с последующим выравниванием на референсный геном человека GRCh37.p13/hg19 [14]. Согласно результатам произведенного секвенирования было обнаружено 166 миссенс-мутаций в 70 генах, вовлеченных в развитие структуры нервной ткани и закладку основных элементов головного мозга (*BDNF*, *CDH2*, *CDH3*, *CDH4*, *CDH5*, *CDH7*, *CDH9*, *CDH11*, *CDH12*, *CDH15*, *CDH16*, *CDH17*, *CDH18*, *CDH19*, *CDH20*, *CDH23*, *CDH24*, *CDH26*, *CDH27*, *CDHR1*, *CDHR2*, *CDHR3*, *CDHR4*, *CD44*, *DCC*, *EFNA1*, *EFNA3*, *EFNA4*, *EPHA1*, *EPHA2*, *EPHA3*, *EPHA6*, *EPHA7*, *EPHA8*, *EPHA10*, *GFRA1*, *NGF*, *NRP1*, *NRP2*, *NTN3*, *NTN4*, *NTRK1*, *PCDHGA12*, *PLAUR*, *PLXNA2*, *PLXNA3*, *PLXNA4*, *PLXNB2*, *PLXNB3*, *PLXNC1*, *PLXND1*, *SEMA3A*, *SEMA3B*, *SEMA3C*, *SEMA3D*, *SEMA3E*, *SEMA3G*, *SEMA4B*, *SEMA4D*, *SEMA4F*, *SEMA4G*, *SEMA5A*, *SEMA5B*, *SEMA6A*, *SEMA6D*, *SEMA7A*, *UNC5C*, *VEGFC*, *VEGFD*, *VLDLR*).

Известно, что идентифицированные замены могут приводить к изменению локального заряда или полярности белковой молекулы, что, в свою очередь, может изменять структурные и функциональные характеристики вовлеченного белка. В некоторых случаях было идентифицировано образование

преждевременного стоп-кодона, а именно в генах *CDH2* rs1944294-T (L21Stop) и *NRP2* rs200483574-A (C960Stop) или сдвиг рамки считывания (*SEMA3B* – rs67324803).

Вторая глава результатов (ПЦР-скрининг)

С целью мониторинговой оценки распространенности отдельных геномных вариантов на больших по объему двух исследовательских выборках (102 пациента с параноидной шизофренией и 103 психически здоровых доноров) было отобрано 16 миссенс-мутаций, в частности такие как *BDNF* rs6265, *CDH2* rs17445840 и rs1944294, *CDH3* rs12923655 и rs3114409, *CDH13* rs4782724, *CDH23* rs10999947 и rs1227051, *CDH19/DCHS1* rs4758443, *CDH27/DCHS2* rs1352714, rs12500437, rs11935573, rs28561984 и rs72731014, *PLAU* rs2227564, *PLAUR* rs4760.

Критериями отбора геномных вариантов для проведения генетического скрининга служили: 1) уровень вовлеченности гена в развитие ЦНС, включая литературные данные о его роли в развитии психических, когнитивных и неврологических нарушений, 2) аминокислотная замена на стоп-кодон или аминокислоту с противоположным зарядом или полярностью, 3) распространенность конкретного геномного варианта среди изученных экзотов.

Скрининговый анализ выбранных геномных вариантов позволил установить статистически значимые различия между их распространенностью в группе пациентов с параноидной шизофренией и в группе психически здоровых доноров. Так, в группе пациентов с шизофренией была обнаружена статистически значимая более высокая частота встречаемости геномных вариантов rs1944294-T гена *CDH2* ($p=0,0443$, $n=102$), rs11935573-G ($p=0,0009$, $n=102$) и rs12500437-G гена *DCHS2* ($p=0,034$, $n=102$) по сравнению с группой психически здоровых доноров.

В то же время частота встречаемости однонуклеотидного геномного варианта гена *BDNF* rs6265-T (V66M), ранее описанного в литературе как ассоциированный с манифестацией параноидной шизофрении в китайской популяции [15], статистически значимо не отличалась в сравниваемых группах пациентов с параноидной шизофренией и психически здоровых доноров ($p=0,0641$, $n=102$). Частоты встречаемости идентифицированных геномных вариантов приведены в таблице 2.

Ввиду того, что те или иные геномные варианты могут быть сцеплены с признаком пола и в большей степени проявляться при определенном сочетании генов и в определенных условиях, нами было проведено разделение группы пациентов с параноидной шизофренией и группы психически здоровых доноров по полу.

Т а б л и ц а 2. Частоты встречаемости некоторых геномных вариантов в генах морфогенеза головного мозга, идентифицированных у пациентов с параноидной шизофренией и психически здоровых доноров

1	2	3	4	5	P	6		χ^2	P
		C/C	C/T	T/T		C	T		
BDNF rs6265 (C→T, V66M)	ГC (n=103)	64	29	1	0,0641	157	31	0,196	0,658
	ОГ (n=102)	77	19	5		173	29		
CDH2 rs1944294 (A→T, L21Stop)	ГC (n=103)	A/A	A/T	T/T	0,0443	A	T	2,32	0,128
	ОГ (n=102)	71	29	0		171	29		
CDH2 rs17445840 (C→T, A118T)	ГC (n=103)	C/C	C/T	T/T	0,4599	C	T	0,493	0,483
	ОГ (n=102)	94	7	0		195	7		
CDH3 rs12923655 (A→C, T808P)	ГC (n=103)	A/A	A/C	C/C	0,8340	A	C	0,661	0,416
	ОГ (n=102)	37	41	22		115	85		
CDH3 rs3114409 (A→C, R778S)	ГC (n=103)	A/A	A/C	C/C	0,7900	A	C	0,293	0,589
	ОГ (n=102)	54	37	8		145	53		
CDH13 rs4782724 (C→T, P55S)	ГC (n=103)	C/C	C/T	T/T	0,7770	C	T	0,402	0,526
	ОГ (n=102)	2	9	92		13	193		
CDH23 rs1227051 (G→A, A1575T)	ГC (n=103)	G/G	G/A	A/A	0,1232	G	A	1,465	0,226
	ОГ (n=102)	9	20	72		38	164		
CDH23 rs10999947 (G→A, S496N)	ГC (n=103)	G/G	G/A	A/A	0,2658	G	A	0,00954	0,922
	ОГ (n=102)	8	33	60		49	153		
DCHS1 rs4758443 (G→A, T1949M)	ГC (n=103)	G/G	G/A	A/A	0,1037	G	A	3,785	0,052
	ОГ (n=102)	51	42	7		144	56		
DCHS2 rs12500437 (G→T, P1342H)	ГC (n=103)	G/G	G/T	T/T	0,1131	G	T	4,509	0,034
	ОГ (n=102)	32	54	16		118	86		
DCHS2 rs72731014 (T→C, T620A)	ГC (n=103)	T/T	T/C	C/C	0,5552	T	C	1,035	0,309
	ОГ (n=102)	46	46	10		138	66		
DCHS2 rs28561984 (C→T, E2050K)	ГC (n=103)	C/C	C/T	T/T	0,6886	C	T	0,297	0,586
	ОГ (n=102)	1	9	90		11	189		
DCHS2 rs1352714 (T→C, N1352S)	ГC (n=103)	T/T	T/C	C/C	0,2897	T	C	0,416	0,519
	ОГ (n=102)	58	35	6		151	47		
DCHS2 rs11935573 (G→A, S1660L)	ГC (n=103)	G/G	G/A	A/A	0,0009	G	A	6,856	0,009
	ОГ (n=102)	44	48	9		136	66		
PLAU rs2227564 (T→C, L141P)	ГC (n=103)	T/T	T/C	C/C	0,3177	T	C	1,92	0,166
	ОГ (n=102)	8	40	51		56	142		
PLAUR rs4760 (A→G, L224P)	ГC (n=103)	A/A	A/G	G/G	0,1720	A	G	1,996	0,158

П р и м е ч а н и е. Столбцы в таблице обозначены: 1 – ген и полиморфный вариант гена, 2 – группа обследованных: ГC – группа сравнения (психически здоровые доноры), ОГ – основная группа (пациенты с параноидной шизофренией), 3 – Var1 (вариант 1), 4 – Var1/Var2 (комбинация вариантов 1 и 2), 5 – Var2 (вариант 2), 6 – частота встречаемости аллели.

Анализ изолированных женской (47 образцов) и мужской (55 образцов) выборки с параноидной шизофренией продемонстрировал, что у женщин наблюдается статистически значимая более высокая частота встречаемости вариантов rs6265-T (V66M) гена *BDNF* ($p=0,0180$, $n=47$) и rs1944294-T (L21Stop) гена *CDH2* ($p=0,0495$, $n=47$) со снижением частотности носительства соответствующих гетерозиготных вариантов в группе психически здоровых доноров. Помимо этого, было показано, что гетерозиготный вариант rs1227051-G/A гена *CDH23* чаще встречается у женщин с параноидной шизофренией ($p=0,0190$, $n=47$) и сопровождается снижением частоты встречаемости гомозиготного варианта rs1227051-A по сравнению с группой психически здоровых доноров. В выборке мужчин с параноидной шизофренией была зарегистрирована более высокая частота встречаемости геномных вариантов rs11935573-G (S1660L) гена *DCSH2* ($p=0,00002$, $n\geq 32$) и G-аллели rs4760 (L224P) гена *PLAUR* ($p=0,035$, $n\geq 32$).

Таким образом, скрининговое исследование выявило статистически значимые различия между частотой встречаемости миссенс-мутаций в генах морфогенеза головного мозга в зависимости от половой принадлежности обследованных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе психических и поведенческих расстройств предполагают дисбаланс активирующих и тормозных систем в головном мозге, одной из причин которого может быть нарушение закладки и морфогенеза нервной ткани. В свою очередь нарушение развития и созревания головного мозга может быть обусловлено нарушением функционирования вовлеченных в данные процессы генов. При бесспорной актуальности данной тематики, по нашим данным, полномасштабных систематических исследований в этой области не проводилось, в частности на российской популяции.

Нами было проведено полноэкзомное секвенирование геномной ДНК 11 пациентов, страдающих параноидной шизофренией. Идентифицировано 166 миссенс-мутаций в 70 генах, вовлеченных в развитие нервной ткани и закладку головного мозга. Большинство идентифицированных миссенс-мутаций приводят к изменению полярности или заряда закодированной аминокислоты и соответствующего фрагмента белковой молекулы, что может влиять на уровень экспрессии, растворимость, компартиментализацию и активность измененного белка. Идентифицированные миссенс-полиморфизмы были известны и ранее, однако для абсолютного большинства из них (за исключением rs6265 гена *BDNF*) [15] не было показано участие в формировании предрасположенности к развитию психических и пове-

денческих расстройств (ни в виде ассоциаций, ни в виде функциональных исследований).

Собственное скрининговое исследование в группе пациентов, страдающих параноидной шизофренией, позволило выявить несколько геномных вариантов в генах морфогенеза, частота встречаемости которых статистически значимо отличалась от таковой в группе психически здоровых доноров. Многие из идентифицированных геномных вариантов установлены впервые. Так, в группе пациентов с параноидной шизофренией была обнаружена статистически значимая ($p<0,05$) более высокая частота встречаемости геномных вариантов rs1944294-T гена *CDH2* и rs11935573-G гена *DCSH2* по сравнению с группой психически здоровых доноров.

Обнаруженные миссенс-мутации приводят к образованию преждевременного стоп-кодона (rs1944294-T, L21Stop) в одной из изоформ *CDH2* или к изменению полярности части внеклеточного домена молекулы *DCSH2* (rs11935573-G, S1660L), что, как предполагается, может быть предрасполагающим фактором развития психических и когнитивных нарушений. Полученные нами результаты подкрепляются данными литературы, согласно которым *CDH2* (N-кадгерин) является одной из ключевых молекул для перехода постмитотических нейронов от мультиполярного к биполярному типу миграции и последующей их радиальной миграции [16], а мутации гена *CDH2* могут предрасполагать к развитию синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Ген *CDH27/DCSH2*, согласно данным литературы, ответственен за формирование структуры лица, а мутации в нем ассоциированы с развитием так называемого цереброфациоартикулярного синдрома [17], характеризующегося нарушением развития лица, суставов, дистопией серого вещества головного мозга и задержкой нервно-психического развития различной степени тяжести.

Разделение общей выборки в группе пациентов с параноидной шизофренией по полу позволило выявить и другие генетические варианты, ассоциированные с развитием шизофрении в российской популяции. Так, только в женской выборке пациентов с параноидной шизофренией была зарегистрирована статистически значимая ($p<0,05$) более высокая частота встречаемости варианта rs6265-T (V66M) гена *BDNF* и статистически значимая ($p<0,05$) меньшая частота встречаемости варианта rs1227051-A гена *CDH23*. В мужской выборке пациентов с параноидной шизофренией отмечается статистически значимая более высокая частота встречаемости геномного варианта rs11935573-G (S1660L) гена *DCSH2* ($p=0,00002$, $n\geq 32$) и G-аллели rs4760 (L224P) гена *PLAUR* ($p=0,035$, $n\geq 32$).

Полученные результаты оказались вполне ожидаемы, поскольку гены *BDNF* и *PLAUR* принимают участие в процессах пролиферации, выживании и миграции нейральных прогениторных клеток, в установлении и стабилизации межнейрональных связей, а деструктивное изменение их функционирования может быть ассоциировано с развитием неврологических нарушений и когнитивных дефицитов. Так, было показано, что вариант rs6265-T (V66M) гена *BDNF* снижает индуцируемую продукцию *BDNF* [18] и ассоциирован с повышенным риском параноидной шизофрении в китайской популяции [15]. Нарушения экспрессии *PLAUR*, предположительно, являются одной из причин развития расстройств аутистического спектра [19], что подтверждается материалами экспериментального исследования на животных [20]. Однако все описанные до этого SNP гена *PLAUR*, ассоциированные с развитием психических и поведенческих расстройств, локализовались в некодирующих участках гена *PLAUR* [19, 21]. Для гена *CDH23* ранее была представлена ассоциация с синдромом врожденной слепоглухоты (синдром Ашера) и генетической предрасположенностью к риску развития шизофрении [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе впервые на материале российской популяции был идентифицирован ряд геномных миссенс-вариантов в генах морфогенеза головного мозга, ассоциированных с частотой встречаемости параноидной шизофрении. Для установления механизмов влияния выявленных геномных вариантов на процессы развития и функционирования головного мозга, а также определения их вклада в патогенез психических и когнитивных нарушений требуется проведение дополнительных исследований на клеточных и животных моделях с привлечением генетических технологий [23, 24], что и будет осуществлено как самостоятельный фрагмент продолжения данного исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00125, <https://rscf.ru/project/22-15-00125>.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование соответствует нормам этики современных этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА, и одобрено Межвузовским комитетом по этике (<http://www.ethicmke.ru/>) (протокол № 11 от 16.12.2021).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Доклад о психическом здоровье в мире. Охрана психического здоровья: преобразования в интересах всех людей. ВОЗ, 2022. 28 с. Global mental health report. Mental health: making a difference for everyone. WHO, 2022:28 (in Russian).
2. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022 Apr;604(7906):502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35396580; PMCID: PMC9392466.
3. Meyerink BL, Tiwari NK, Pilaz LJ. Ariadne's thread in the developing cerebral cortex: mechanisms enabling the guiding role of the radial glia basal process during neuron migration. *Cells*. 2020 Dec 22;10(1):3. doi: 10.3390/cells10010003. PMID: 33375033; PMCID: PMC7822038.
4. Jiang X, Nardelli J. Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiol Dis*. 2016 Aug;92(Pt A):3-17. doi: 10.1016/j.nbd.2015.07.007. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26184894; PMCID: PMC4720585.
5. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*. 2010 Dec;20(4):327-48. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4. Epub 2010 Nov 3. PMID: 21042938; PMCID: PMC2989000.
6. Gareeva AE, Traks T, Koks S, Khusnutdinova EK. The role of neurotrophins and neurexins genes in the risk of paranoid schizophrenia in Russians and Tatars. *Genetika*. 2015 Jul;51(7):799-811. Russian. PMID: 26410934.
7. Клинические рекомендации. Шизофрения. Разработчик: Российское общество психиатров. М.: Мнздрав России, 2019. [Электронный ресурс]. Clinical Guidelines. Schizophrenia. Developer: Russian Society of Psychiatrists. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. [Electronic resource] (in Russian).
8. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009 Jul 15;25(14):1754-60. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324. Epub 2009 May 18. PMID: 19451168; PMCID: PMC2705234.
9. McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytzky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M, DePristo MA. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*. 2010 Sep;20(9):1297-303. doi: 10.1101/gr.107524.110. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20644199; PMCID: PMC2928508.
10. Tylee DS, Sun J, Hess JL, Tahir MA, Sharma E, Malik R, Worrall BB, Levine AJ, Martinson JJ, Nejentsev S, Speed D, Fischer A, Mick E, Walker BR, Crawford A, Grant SFA, Polychronakos C, Bradfield JP, Sleiman PMA, Hakonarson H, Ellinghaus E, Elder JT, Tsoi LC, Trembath RC, Barker JN, Franke A, Dehghan A; 23 and Me Research Team; Inflammation Working Group of the CHARGE Consortium; METASTROKE Consortium of the Interna-

- tional Stroke Genetics Consortium; Netherlands Twin Registry; neuroCHARGE Working Group; Obsessive Compulsive and Tourette Syndrome Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Faraone SV, Glatt SJ. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Oct;177(7):641-657. doi: 10.1002/ajmg.b.32652. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30325587; PMCID: PMC6230304.
11. Yin H, Pantazatos SP, Galfalvy H, Huang YY, Rosoklija GB, Dwork AJ, Burke A, Arango V, Oquendo MA, Mann JJ. A pilot integrative genomics study of GABA and glutamate neurotransmitter systems in suicide, suicidal behavior, and major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016 Apr;171B(3):414-426. doi: 10.1002/ajmg.b.32423. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26892569; PMCID: PMC4851346.
 12. Chen J, Xu X, Dalhaimer P, Zhao L. Tetra-primer amplification-refractory mutation system (ARMS)-PCR for genotyping mouse leptin gene mutation. *Animals (Basel).* 2022 Oct 5;12(19):2680. doi: 10.3390/ani12192680. PMID: 36230421; PMCID: PMC9558987.
 13. Расширение попарного сравнения вероятностного теста Фишера [Электронный ресурс]. Extension of pairwise comparison of Fisher's probability test [Electronic resource]. URL:<http://vassarstats.net/fisher2x3.html> (in Russian).
 14. Референсная ДНК-последовательность генома человека [Электронный ресурс]. Reference DNA sequence of the human genome [Electronic resource]. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genome/GCF_000001405.25 (in Russian).
 15. Li W, Zhou N, Yu Q, Li X, Yu Y, Sun S, Kou C, Chen DC, Xiu MH, Kosten TR, Zhang XY. Association of BDNF gene polymorphisms with schizophrenia and clinical symptoms in a Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Sep;162B(6):538-45. doi: 10.1002/ajmg.b.32183. Epub 2013 Jul 7. PMID: 23832605.
 16. Meyerink BL, Tiwari NK, Pilaz LJ. Ariadne's thread in the developing cerebral cortex: mechanisms enabling the guiding role of the radial glia basal process during neuron migration. *Cells.* 2020 Dec 22;10(1):3. doi: 10.3390/cells10010003. PMID: 33375033; PMCID: PMC7822038.
 17. Ivanovski I, Akbaroghli S, Pollazzon M, Gelmini C, Caraffi SG, Mansouri M, Chavoshzadeh Z, Rosato S, Polizzi V, Gargano G, Alders M, Garavelli L, Hennekam RC. Van Maldergem syndrome and Hennekam syndrome: Further delineation of allelic phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2018 May;176(5):1166-1174. doi: 10.1002/ajmg.a.38652. PMID: 29681106.
 18. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci.* 2004 May 5;24(18):4401-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004. PMID: 15128854; PMCID: PMC6729450.
 19. Цыганков Б.Д., Карагяур М.Н., Примак А.Л., Шелег Д.А., Нейфельд Е.А. Роль урокиназы, Т-кадгерина и адипонектина в развитии шизофрении, биполярного расстройства и болезни Альцгеймера (обзор литературы). *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2022. № 12. С. 925-937. Tsygankov BD, Karagyaur MN, Primak AL, Sheleg DA, Neufeld EA. The role of urokinase, T-cadherin and adiponectin in the development of schizophrenia, bipolar disorder and Alzheimer's disease (literature review). *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2022;12:925-937. doi:10.33920/med-01-2212-01 (in Russian).
 20. Shmakova AA, Balatskiy AV, Kulebyakina MA, Schaub T, Karagyaur MN, Kulebyakin KY, Rysenkova KD, Tarabykin VS, Tkachuk VA, Semina EV. Urokinase receptor uPAR overexpression in mouse brain stimulates the migration of neurons into the cortex during embryogenesis. *Russ. J. Dev. Biol.* 2021; 52: 53-63. doi:10.1134/S1062360421010069.
 21. Шмакова А.А., Семина Е.В., Нейфельд Е.А., Цыганков Б.Д., Карагяур М.Н. Анализ связи генетических факторов с риском развития шизофрении. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023. Т. 123, № 2. С. 26-36. Shmakova AA, Semina EV, Neufeld EA, Tsygankov BD, Karagyaur MN. An analysis of the relationship between genetic factors and the risk of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(2):26-36. doi:10.17116/jnevro202312302126 (in Russian).
 22. Balan S, Ohnishi T, Watanabe A, Ohba H, Iwayama Y, Toyoshima M, Hara T, Hisano Y, Miyasaka Y, Toyota T, Shimamoto-Mitsuyama C, Maekawa M, Numata S, Ohmori T, Shimogori T, Kikkawa Y, Hayashi T, Yoshikawa T. Role of an atypical cadherin gene, *cdh23* in prepulse inhibition, and implication of *cdh23* in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2021 Jul 8;47(4):1190-1200. doi: 10.1093/schbul/sbab007. PMID: 33595068; PMCID: PMC8266601.
 23. Białoń M, Wąsik A. Advantages and Limitations of Animal Schizophrenia Models. *Int J Mol Sci.* 2022 May 25;23(11):5968. doi: 10.3390/ijms23115968. PMID: 35682647; PMCID: PMC9181262.
 24. Karagyaur M, Primak A, Efimenko A, Skryabina M, Tkachuk V. The power of gene technologies: 1001 ways to create a cell model. *Cells.* 2022 Oct 14;11(20):3235. doi: 10.3390/cells11203235. PMID: 36291103; PMCID: PMC9599997.

Поступила в редакцию 22.09.2023
Утверждена к печати 05.02.2024

Карагяур Максим Николаевич, к.б.н., доцент кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», старший научный сотрудник Института регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 9504-4257. Author ID 725654. ResearcherID A-8385-2014. ORCID iD 0000-0003-4289-3428.

Бозов Кирилл Дмитриевич, аспирант кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». ORCID iD 0000-0002-1386-5922. kir-bozov@yandex.ru

Примак Александра Леонидовна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 3882-8197. Author ID 1128311. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0002-1386-5922. primak.msu@mail.ru

Шелег Дмитрий Александрович, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 6613-0222. Author ID 1074808. ORCID iD 0000-0002-2903-4664. sheleg-da@mail.ru

Арбатский Михаил Спартакович, к.э.н., лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5840-3595. Author ID 1108842. ORCID iD 0000-0003-4188-1898. algenubi81@mail.ru

Джауари Сталик Станиславович, аспирант кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 6990-3656. Author ID 1143046. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0001-5480-2322. stalik.djauari@yandex.ru

Илларионова Мария Евгеньевна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». IstinaresearcherID (IRID) 502312303. mar729i63illar90@yandex.ru

Семина Екатерина Владимировна, д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код 4586-4001. Author ID 154658. ResearcherID AAB-4817-2020. ORCID iD 0000-0002-3927-9286. e-tal@yandex.ru

Самоходская Лариса Михайловна, к.м.н., заведующий отделом лабораторной диагностики, Медицинский научно-образовательный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5404-6202. Author ID 146660. ORCID iD 0000-0001-6734-3989. samokhodskay@gmail.com

Климович Полина Сергеевна, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 3134-1642. Author ID 1070583. ORCID iD 0000-0002-8260-5542. lex2050@mail.ru

Величко Аркадий Яковлевич, студент, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». ResearcherID JOK-1932-2023. ORCID iD 0000-0003-3686-0072. Velichko.Arkady@gmail.com

Драч Михаил Дмитриевич, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ORCID iD 0009-0005-4207-2402, misha.drach@mail.ru

Сотская Екатерина Алексеевна, лаборант-исследователь лаборатории морфогенеза и репарации тканей, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», kate.sotskaya@yandex.ru

Попов Владимир Сергеевич, к.б.н., заведующий межфакультетской научно-исследовательской лабораторией трансляционной медицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 3276-5620. Author ID 1071001. ResearcherID AAN-7653-2020. ORCID iD 0000-0002-5039-7152. galiantus@gmail.com

Рубина Ксения Андреевна, д.б.н., заведующий лабораторией морфогенеза и репарации тканей, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 9471-2511. Author ID 85998. ResearcherID A-8208-2014. ORCID iD 0000-0002-7166-7406. kseniirubina1971@gmail.com

Парфененко Мария Алексеевна, студентка, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 8090-5241. Author ID 1161348. ORCID iD 0000-0001-5384-5902. masha.parfenenko@student.msu.ru

Макусъ Юлия Валерьевна, лаборант-исследователь кафедры биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». ResearcherID ААК-2145-2020. ORCID iD 0000-0001-6820-4198. ymakus@yandex.ru

Цыганков Борис Дмитриевич, д.м.н, член-кор. РАН, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5082-9778. Author ID 551539. ORCID iD 0000-0003-0180-1267. boristsygankov@yahoo.com

Ткачук Всеволод Арсеньевич, д.б.н., академик РАН, заведующий кафедрой биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 5515-4266. Author ID 758. ResearcherID J-9357-2012. ORCID iD 0000-0002-7492-747X. tkachuk@fbm.msu.ru

Нейфельд Елена Арсалиевна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки, Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». SPIN-код РИНЦ 2809-0692. Author ID 1063072. ORCID iD 0000-0003-2647-1284.



Карагяур Максим Николаевич, m.karagyaour@mail.ru
Нейфельд Елена Арсалиевна, ea.neyfeld@mail.ru

UDC 616.895.7(470):631.523.11:631.523.13:612.8.05

For citation: Karagyaur M.N., Bozov K.D., Primak A.L., Sheleg D.A., Arbatsky M.S., Dzhauari S.S., Illarionova M.E., Semina E.V., Samokhodskaya L.M., Klimovich P.S., Velichko A.Ya., Drach M.D., Sotskaya E.A., Popov V.S., Rubina K.A., Parfenenko M.A., Makus Yu.V., Tsygankov B.D., Tkachuk V.A., Neufeld E.A. Identification of genomic variants in the genes of nervous tissue morphogenesis associated with the development of paranoid schizophrenia (based on the Russian population). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 1 (122): 37-50. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1\(122\)-37-50](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-1(122)-37-50)

Identification of genomic variants in the genes of nervous tissue morphogenesis associated with the development of paranoid schizophrenia (based on the Russian population)

**Karagyaur M.N.^{1,2}, Bozov K.D.¹, Primak A.L.¹, Sheleg D.A.^{1,2},
Arbatsky M.S.¹, Dzhauari S.S.¹, Illarionova M.E.¹, Semina E.V.¹,
Samokhodskaya L.M.³, Klimovich P.S.¹, Velichko A.Ya.¹, Drach M.D.¹,
Sotskaya E.A.¹, Popov V.S.¹, Rubina K.A.¹, Parfenenko M.A.¹,
Makus Yu.V.¹, Tsygankov B.D.^{1,4}, Tkachuk V.A.^{1,2}, Neufeld E.A.^{1,4}**

¹ Faculty of Medicine

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"
Lomonosovsky Avenue 27/1, 119991, Moscow, Russia

² Institute for Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"
Lomonosovsky Avenue 27/10, 119991, Moscow, Russia

³ Medical Research and Education Center

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Lomonosov Moscow State University"
Lomonosovsky Avenue 27/10, 119991, Moscow, Russia

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Dolgorukovskaya Street 4, 127006, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Disruption of the function and expression of genes involved in the processes of formation and development of the brain is considered one of the possible causes of mental illness. The identification of such genes and their pathological genomic variants opens up new opportunities for diagnosis, prevention and, possibly, treatment of a number of mental disorders. **Objective:** Based on the results of a survey of patients with schizophrenia and apparently healthy individuals in the Russian population, to identify genomic variants in brain morphogenesis genes potentially associated with the development of paranoid schizophrenia, as one of the most common forms of schizophrenia. **Material and Methods.** The study participants belonged to the Caucasian race, were not blood relatives and lived in Russia. The diagnosis of paranoid schizophrenia (F20.00 and F20.01) was established during a clinical interview. To carry out the study, two groups were formed. The main group included patients (n=102) diagnosed with schizophrenia. The comparison group (n=103) consisted of individuals who had no signs of mental illness at the time of examination and no visits to psychiatric institutions in the past, with a clear psychiatric family history. **Results.** This study presents the results of studying the prevalence of missense mutations in brain morphogenesis genes in patients suffering from paranoid schizophrenia in the Russian population. As a result of whole-exome sequencing, 166 missense mutations were discovered in 70 genes (out of 140 studied), some of which were statistically significantly more common in patients with schizophrenia. Thus, for the first time, an association was established between the frequency of occurrence of genomic variants rs1944294-T of the CDH2 gene, rs11935573-G and rs12500437-G/T of the DCHS2 gene, rs1227051-G/A of the CDH23 gene and the likelihood of manifestation of paranoid schizophrenia. If the functional significance of the identified mutations in the development of mental illness is confirmed, the data obtained will make it possible to supplement existing diagnostic panels and propose new approaches to complex therapy and prevention of certain forms of schizophrenia.

Keywords: paranoid schizophrenia, morphogenesis of nervous tissue, neurotrophic factors, guidance molecules, next generation sequencing (NGS), allele-specific polymerase chain reaction.

Received September 22, 2023

Accepted February 05, 2024

Karagyaur Maxim N., Cand. Sc. (Biology), associate professor, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", senior researcher, Institute of Regenerative Medicine, Medical Research and Education Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9504-4257. Author ID 725654. ResearcherID A-8385-2014. ORCID iD 0000-0003-4289-3428.

Bozov Kirill D., postgraduate student, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1386-5922. kir-bozov@yandex.ru

Primak Alexandra L., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3882-8197. Author ID 1128311. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0002-1386-5922. primak.msu@mail.ru

Sheleg Dmitry A., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6613-0222. Author ID 1074808. ORCID iD 0000-0002-2903-4664. sheleg-da@mail.ru

Arbatsky Mikhail S., Cand. Sc. (Economy), research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5840-3595. Author ID 1108842. ORCID iD 0000-0003-4188-1898. algenubi81@mail.ru

Dzhauari Stalik S., postgraduate student, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6990-3656. Author ID 1143046. ResearcherID ABB-4806-2021. ORCID iD 0000-0001-5480-2322. stalik.djauari@yandex.ru

Illarionova Maria E., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. IstinaresearcherID (IRID) 502312303. mar729i63illar90@yandex.ru

Semina Ekaterina V., D. Sc. (Biology), leading researcher, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4586-4001. Author ID 154658. ResearcherID AAB-4817-2020. ORCID iD 0000-0002-3927-9286. e-tal@yandex.ru

Samokhodskaya Larisa M., Cand. Sc. (Medicine), Head of Laboratory Diagnostics Department, Medical Research and Education Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5404-6202. Author ID 146660. ORCID iD 0000-0001-6734-3989. samokhodskay@gmail.com

Klimovich Polina S., Cand. Sc. (Biology), senior researcher, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3134-1642. Author ID 1070583. ORCID iD 0000-0002-8260-5542. lex2050@mail.ru

Velichko Arkady Ya., student, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. ResearcherID JOK-1932-2023. ORCID iD 0000-0003-3686-0072. Velichko.Arkady@gmail.com

Drach Mikhail D., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0009-0005-4207-2402. misha.drach@mail.ru

Sotskaya Ekaterina A., research assistant, Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov". kate.sotskaya@yandex.ru

Popov Vladimir S., Cand. Sc. (Biology), Head of the Interfaculty Research Laboratory of Translational Medicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after M.V. Lomonosov", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3276-5620. Author ID 1071001. ResearcherID AAN-7653-2020. ORCID iD 0000-0002-5039-7152. galiantus@gmail.com

Rubina Ksenia A., D. Sc. (Biology), Head of the Laboratory of Morphogenesis and Tissue Repair, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 9471-2511. Author ID 85998. ResearcherID A-8208-2014. ORCID iD 0000-0002-7166-7406. kseniiarubina1971@gmail.com

Parfenenko Maria A., student, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8090-5241. Author ID 1161348. ORCID iD 0000-0001-5384-5902. masha.parfenenko@student.msu.ru

Makus Yulia V., research assistant, Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. ResearcherID AAK-2145-2020. ORCID iD 0000-0001-6820-4198. ymakus@yandex.ru

Tsygankov Boris D., D. Sc. (Medicine), Corresponding member of RAS, professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5082-9778. Author ID 551539. ORCID iD 0000-0003-0180-1267. boristsygankov@yahoo.com

Tkachuk Vsevolod A., D. Sc. (Biology), academician of RAS, Head of the Department of Biochemistry and Regenerative Biomedicine, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5515-4266. Author ID 758. ResearcherID J-9357-2012. ORCID iD 0000-0002-7492-747X. tkachuk@fbm.msu.ru

Neufeld Elena A., Cand. Sc. (Medicine), assistant at the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State Medical and Dentistry University named after A.I. Evdokimov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, associate professor of the Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Basic Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University named after M.V. Lomonosov”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2809-0692. Author ID 1063072. ORCID iD 0000-0003-2647-1284.

✉ Karagyaur Maxim N., m.karagyaur@mail.ru
Neufeld Elena A., ea.neyfeld@mail.ru