

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 636.082.12:577.2:616.895.8

Для цитирования: Бойко А.С., Падерина Д.З., Иванова С.А. Регуляторный потенциал полиморфных вариантов генов *BDNF*-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей, ассоциированных с шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 3 (128). С. 5-16. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3\(128\)-5-16](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3(128)-5-16)

Регуляторный потенциал полиморфных вариантов генов *BDNF*-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей, ассоциированных с шизофренией

Бойко А.С.¹, Падерина Д.З.¹, Иванова С.А.^{1, 2}

¹ *НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4*

² *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Шизофрения является тяжелым психическим заболеванием с неясной этиологией и патогенезом. Литературные данные свидетельствуют о важной роли генетических факторов. В частности, изменение регуляторного потенциала генов, кодирующих *BDNF*, и ряда протеинкиназных сигнальных путей может играть существенную роль в развитии шизофрении и формировании клинической гетерогенности заболевания. **Цель.** Выявление генетического регуляторного потенциала генов *BDNF*-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей у пациентов с шизофренией на основе биоинформационного анализа. **Материал и методы.** Оценка регуляторного потенциала связей однонуклеотидных полиморфизмов с экспрессией генов проведена с помощью данных о генетической изменчивости портала проекта Genotype-Tissue Expression. **Результаты.** Проведенный биоинформационный анализ с использованием открытых ресурсов позволил выявить, что полиморфные варианты rs8136867 гена *MAPK*, rs11030104 гена *BDNF*, rs334558 гена *GSK3β* и rs1130233 гена *AKT1*, ассоциированные с клинической гетерогенностью шизофрении, являются eQTL локусами и обладают значимым регуляторным потенциалом воздействия на другие гены. Выявленные ассоциации и регуляторный потенциал подтверждают вовлечённость изученных генов в патогенез шизофрении и её клиническую гетерогенность.

Ключевые слова: шизофрения, полиморфный вариант, нейротрофический фактор головного мозга (*BDNF*), протеинкиназные сигнальные пути, локус количественного признака, регуляторный потенциал.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества в связи с огромным экономическим ущербом вследствие расходов на госпитализации, лекарственное обеспечение, реабилитацию и социальную защиту вследствие инвалидизации больных. Изучение динамики психических расстройств с 1990 по 2019 г. в регионе Ближнего Востока и Северной Африки показало, что стандартизированный по возрасту коэффициент распространенности психических расстройств в 2019 г. снизился на 2,1%, но при этом на 86% возросла общевозрастная распространенность. Существенный рост продемонстрировали шизофрения и депрессия, на 128% превысившие рост расстройств в связи с употреблением ПАВ. Факторы риска, включая травлю, виктимизацию и насилие со стороны ин-

тимного партнера, претерпели изменения, отражая трансформацию факторов социальной среды, способствующих бремени проблем с психическим здоровьем [1].

Несмотря на многолетние фундаментальные исследования шизофрении и достигнутые успехи в нейробиологии – в понимании причин психических и неврологических расстройств, патогенетические механизмы, лежащие в основе шизофрении, по-прежнему остаются недостаточно изученными. Тем не менее это привело к выделению фенотипов болезни, что позволило повысить специфичность и информативность выявляемых биомаркеров для каждого фенотипа шизофрении и расстройств шизофренического спектра [2], а также для их клинического полиморфизма, включая отдельные симптомокомплексы и образуемые ими синдромальные перекрытия [3].

В настоящее время изучение патогенетических механизмов проводится с точки зрения нарушения нейромедиаторных систем и в рамках гипотезы нейроиммуновоспаления. Накопленные данные о том, что большая часть избыточной дофаминергической активности в стриатуме, связанной с позитивными симптомами шизофрении, ассоциируется с дофаминергическим мезолимбическим путем сменились на представление о том, что область наибольшей дисрегуляции – нигростриатумный путь. Избыток дофаминергической активности может присутствовать в продромальной фазе и может сам по себе, как предполагает фенотип у трансгенных мышей с развивающейся гиперэкспрессией дофаминовых D2-рецепторов в доростриарной системе, быть ранним патогенным состоянием, приводящим к необратимой кортикальной дисфункции [4]. Ранее нами рассматривались ключевые гипотезы патогенеза шизофрении, нарушение механизмов психонейроиммунотуляции при шизофрении, использование иммунологических подходов для прогноза течения и терапии шизофрении, периферические маркеры деструктивных процессов и нейропротективные системы при шизофрении, а также обсуждались пилотные результаты протеомного анализа сыворотки крови больных шизофренией [5]. Наряду с этим ранее нами были обобщены данные об отклонениях во всех компонентах иммунной системы при шизофрении – от врожденного до адаптивного иммунитета и от гуморального до клеточного иммунитета. Периферические иммунные нарушения способствуют нейровоспалению, которое связано с нейроанатомическими и когнитивными нарушениями и играют важную роль в патогенезе шизофрении [6].

В то же время недостаточное внимание уделяется механизмам нейропластичности, вносящим несомненный вклад в патологический процесс.

Группа белков, называемых нейротрофинами, представляет собой регуляторные белки нервной ткани, синтезирующиеся в её клетках и оказывающие существенное влияние на происходящие в нейронах процессы. Одним из членов семейства нейротрофинов является мозговой нейротрофический фактор BDNF, который играет решающую роль в росте дендритов, ветвлении аксонов и формировании синапсов. Обзор клинических и доклинических данных подтверждает участие BDNF в развитии депрессии, шизофрении, наркозависимости, синдрома Ретта. В обзоре критикуются экспериментальные методы лечения (имитаторы действия BDNF) и обсуждается ценность BDNF как мишени для разработки будущих лекарственных препаратов [7]. В другом обзоре отражены научные данные об участии BDNF и связанных с ним внутриклеточных сигнальных молекул в пластич-

ности нейронов головного мозга; особое внимание уделено перспективам применения BDNF и протеинкиназ в персонализированной психиатрии [8]. BDNF привлекает всё большее внимание как потенциальный диагностический биомаркер и прогностический фактор исхода болезни Альцгеймера (БА). Обсуждается связь геномной структуры BDNF с факторами, регулирующими сигнализацию BDNF, решающее значение снижения уровня BDNF в развитии БА [9]. Следовательно, опубликованные данные на животных моделях и клинические исследования свидетельствуют о том, что нарушение регуляции нейротрофических факторов может играть важную роль в этиологии шизофрении, биполярного аффективного расстройства, депрессивных расстройств, нейродегенеративных заболеваний. Вариации BDNF участвуют в молекулярных механизмах, лежащих в основе когнитивных нарушений – от изменений в развитии ЦНС до биомолекулярных процессов при расстройствах мышления у пациентов с шизофренией [10]. При инсульте и психических расстройствах стимуляция образования новых клеток обеспечивает компенсаторную функцию мозга, в то время как снижение нейрогенеза при нейродегенеративных заболеваниях характеризует присущие этим заболеваниям молекулярные девиации [11]. Исследуется патогенетическая роль BDNF и связанных с ним сигнальных путей в формировании предрасположенности к шизофрении, болезням Альцгеймера и Паркинсона; рассматриваются терапевтические стратегии (генная терапия BDNF, трансплантация трансплантатов клеток, экспрессирующих BDNF, эпигенетические манипуляции и интрапаренхиматозное введение белка BDNF) [12]. В выполненном нами пилотном исследовании у пациентов с алкоголизмом и коморбидной депрессией выявленное снижение уровней BDNF и молекул клеточной адгезии оценивается как трансдиагностический биомаркер при сочетанном течении этих заболеваний [13]. Нами не установлено ассоциации полиморфного варианта rs6265 с развитием БП, однако у пациентов с неблагоприятным течением, быстрым прогрессированием БП впервые выявлен более низкий уровень BDNF [14]. В обзоре японских авторов представлены достижения в области молекулярных механизмов, лежащих в основе системы BDNF и его рецептора TrkB, в выживании и пластичности нейронов, что позволяет оценить потенциальное терапевтическое воздействие миметиков BDNF на патофизиологию заболеваний мозга [15]. По материалам изучения роли киназы гликогенсинтазы (GSK3 β) в патогенезе депрессии и влияния антидепрессантов на активность GSK3 β обнаружено антидепрессивное действие и снижение депрессивно-подобного поведения на животных моделях [16].

Ранее нами установлено участие высокой активности фермента гликогенсинтазкиназы-3 бета (*GSK-3β*) в развитии депрессивных и маниакальных симптомов, что подтверждает вклад нарушений функциональной активности *GSK-3β* в патогенез шизофрении и аффективных расстройств и возможность использования киназы в качестве молекулярной мишени для разработки терапевтических стратегий [17].

Анализ обогащения сигнальных путей по базе информационных данных KEGG показал участие нейроактивных лиганд-рецепторных взаимодействий в патогенезе шизофрении. Валидация клинических образцов представила высокие уровни гаптоглобина, лактоотрансферрина и экспрессии гена *SERPING1* при шизофрении по сравнению с контрольной группой. В нейронах гиппокампа CA1 на материале крыс *in vitro*, трансфицированных лентивирусом, снижение экспрессии *SERPING1* сопровождалось повышением уровней кальций-кальмодулин-зависимой киназы, *CREB* и *BDNF*, улучшением метаболизма клеток и снижением апоптоза [18].

Исходя из комментируемых данных литературы, протеинкиназные сигнальные пути, связанные с *BDNF*, задействованы в нейробиологических процессах и могут быть использованы как мишени для реализации новых методов фармакотерапии, диагностики и прогноза вероятного развития и исхода психических расстройств.

В недавно опубликованной нами статье на основании результатов генотипирования 10 полиморфизмов 5 генов – *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584) продемонстрировано участие 4 полиморфных вариантов генов нейропластичности и протеинкиназ (rs8136867 гена *MAPK*, rs11030104 гена *BDNF*, rs334558 гена *GSK3β* и rs1130233 гена *AKT1*) в формировании клинических фенотипов шизофрении, связанных с неблагоприятным прогнозом заболевания [19]. В связи с вышесказанным представляет интерес изучение потенциальных механизмов влияния полиморфных вариантов генов на формирование клинической гетерогенности шизофрении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление генетического регуляторного потенциала генов *BDNF*-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей у пациентов с шизофренией на основе биоинформационного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор полиморфных вариантов для биоинформационного анализа основан на результатах собственных исследований и включает варианты, ассоциированные с неблагоприятным течением шизофрении.

Оценка уровня экспрессии исследуемых генов в различных структурах головного мозга проводилась на основе биоинформационного анализа с помощью атласа экспрессии генов (<https://www.ebi.ac.uk/gxa/home>). Оценку регуляторного потенциала осуществляли с помощью определения связей однонуклеотидных полиморфизмов, показавших статистически значимые ассоциации между неблагоприятным течением шизофрении с прогрессирующим развитием негативных симптомов и экспрессией генов (eQTL), посредством применения портала проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) для изучения связи генетических вариаций с активностью генов (<http://www.gtexportal.org/>). Уровень статистической значимости влияния для всех найденных eQTL составляет $p < 0,0001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ряд генов *BDNF*-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей имеют достаточно высокие уровни экспрессии в структурах головного мозга и компонентах периферической крови (рис. 1). Наибольшей экспрессией обладают гены *AKT1*, *MAPK1*, умеренной и умеренно-малой интенсивностью экспрессии – *CREB1*, *GSK3B*, минимальная экспрессия характерна для *BDNF*.

Для оценки регуляторного потенциала осуществлен поиск по исследуемым полиморфным вариантам, которые ассоциированы с клиническим полиморфизмом шизофрении на предмет их возможного участия в регуляции экспрессии других генов и идентификации их как eQTL-локусов (Expression Quantitative Trait Locus или локусы количественных признаков экспрессии). Анализ локусов количественных признаков экспрессии (eQTL) позволяет идентифицировать, какие именно генетические варианты связаны с изменением экспрессии генов, что может помочь в понимании механизмов развития заболеваний и других сложных фенотипов [20].

По результатам данного этапа биоинформационного анализа было обнаружено, что все исследуемые полиморфные варианты генов так или иначе являются eQTL-локусами и влияют на экспрессию генов, перечисленных в таблицах 1, 2, 3, 4, преимущественно в головном мозге и цельной крови. Часть из представленных результатов свидетельствует о значительном усилении и угнетении экспрессии, часть – об умеренном или малом влиянии на экспрессию, лишь небольшая часть указывает на регуляцию активности генов, однако это воздействие невелико и, вероятнее всего, реализуется совместным или каскадным типом.

Представленные в таблицах 1-4 графики в отношении каждого аллельного варианта демонстрируют, как изменяется экспрессия в зависимости от того или иного генотипа.

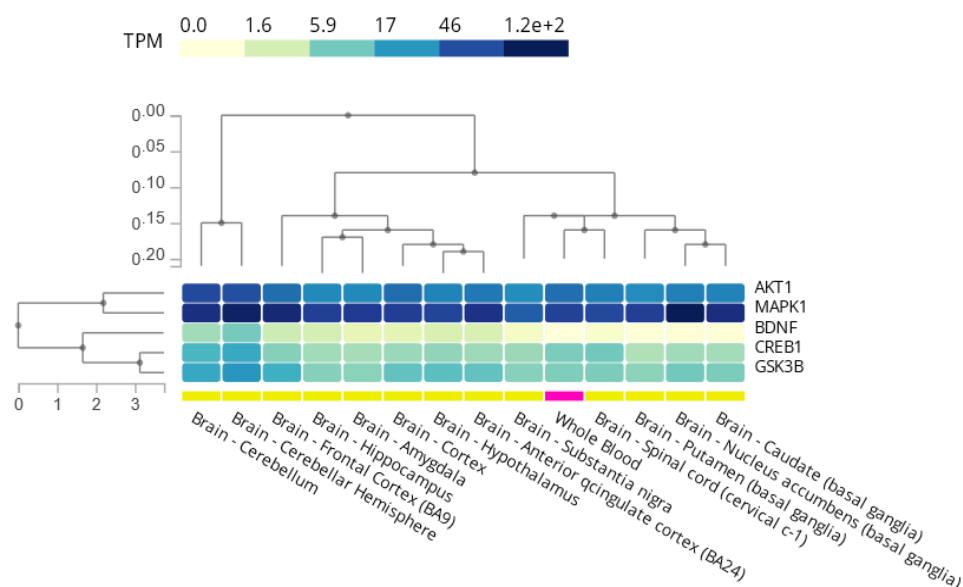
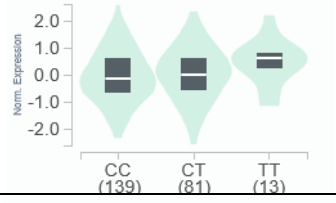
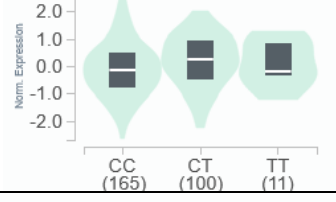
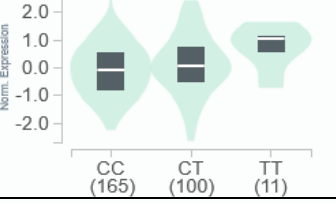
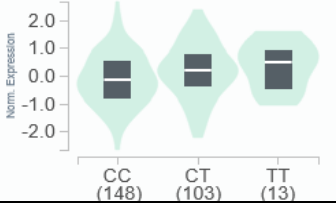
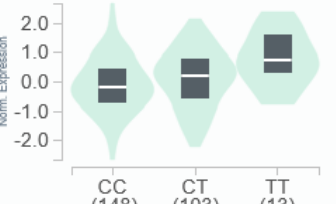
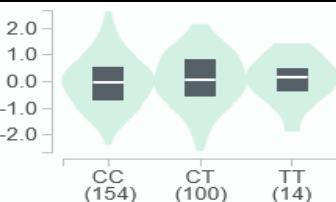
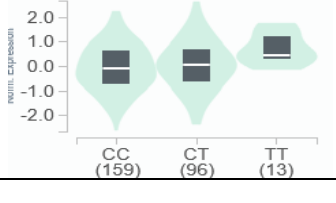


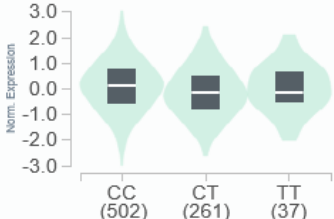
Рисунок 1. Результаты анализа экспрессии исследуемых генов в головном мозге и цельной крови

Таблица 1. Данные о влиянии генотипов rs11030104 гена *BDNF* на экспрессию генов

Название изучаемого гена, rs	Изменение экспрессии в зависимости от генотипов	Название регулируемого гена, ткань	Медиана экспрессии в зависимости от генотипа	Уровень статистической значимости
<i>BDNF</i> , rs11030104		<i>BDNF</i> -AS, мозг – хвостатое ядро (базальные ганглии)	AA -0,046 AG 0,037	p=0,00011
<i>BDNF</i> , rs11030104		<i>BDNF</i> -AS, мозг – кора головного мозга	AA 0,023 AG -0,055	p=0,000028
<i>BDNF</i> , rs11030104		<i>BDNF</i> -AS, мозг – фронтальная кора (BA9)	AA 0,041 AG -0,079	p=0,0000081
<i>BDNF</i> , rs11030104		<i>BDNF</i> -AS, мозг – прилежащее ядро (базальные ганглии)	AA 0,092 AG -0,145	p=0,000014

Т а б л и ц а 2. Данные о влиянии генотипов rs1130233 гена *AKT1* на экспрессию генов

Название изучаемого гена, rs	Изменение экспрессии в зависимости от генотипов	Название регулируемого гена, ткань	Медиана экспрессии в зависимости от генотипа	Уровень статистической значимости
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>SIVA1</i> , мозг – передняя поясная кора (BA24)	CC -0,150 CT 0,021 TT 0,602	p=0,000021
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>AKT1</i> , мозг – полушарие мозжечка	CC -0,140 CT 0,237 TT -0,186	1,0e-15
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>SIVA1</i> , мозг – полушарие мозжечка	CC -0,095 CT 0,067 TT 1,014	8,4e-8
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>AKT1</i> , мозг – мозжечок	CC -0,161 CT 0,204 TT 0,476	1,1e-19
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>SIVA1</i> , мозг – мозжечок	CC -0,200 CT 0,185 TT 0,725	p=0,000022
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>AKT1</i> , мозг – кора головного мозга	CC -0,046 CT 0,055 TT 0,138	9,2e-7
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>SIVA1</i> , мозг – кора головного мозга	CC -0,046 CT 0,140 TT 0,695	p=0,0000085
<i>AKT1</i> , rs1130233		<i>SIVA1</i> , мозг – фронтальная кора (BA9)	CC -0,107 CT 0,037 TT 0,458	1,7e-7

AKT1, rs1130233		SIVA1, цельная кровь	CC 0,122 CT -0,174 TT -0,139	2,1e-8
--------------------	---	-------------------------	------------------------------------	--------

Полиморфный вариант rs11030104 представляет собой однонуклеотидную замену в гене *BDNF*, который кодирует нейротрофический фактор мозга. Этот полиморфный вариант ассоциирован с риском развития различных психических расстройств, в том числе шизофрении, может оказывать воздействие на эффективность антипсихотической терапии и развитие терапевтической резистентности, а также на уровень *BDNF* в головном мозге и периферической нервной системе, нейронную пластичность, обучение новым знаниям и навыкам, адаптацию к изменениям и новым условиям.

BDNF имеет тесную связь с резистентностью к антипсихотической терапии. Определены наиболее часто встречающиеся однонуклеотидные полиморфизмы в гене *BDNF*: rs11030104, rs10501087 и rs6265 (Val66Met) [21].

Обоснована связь различных полиморфизмов в самом гене *BDNF*, влияющих на его экспрессию, которые могут способствовать формированию общих поведенческих фенотипов при расстройствах компульсивности, импульсивности и зависимости [22].

Полиморфный вариант rs1130233 локализован в интроне гена *AKT1* и ассоциирован с биполярным расстройством, шизофренией и наследственным синдромом Коудена [23]. Ранее была продемонстрирована ассоциация гаплотипа TC с более низкими уровнями белка AKT1, что предполагает нарушение экспрессии или процессов обработки мРНК [24].

Согласно проведенному анализу нами обнаружено, что данный полиморфный вариант воздействует не только на экспрессию гена, в котором он локализован, но и оказывает влияние на экспрессию гена *SIVA1* как в структурах мозга, так и в цельной крови. Ген *SIVA1* (*SIVA1* Apoptosis Inducing Factor) кодирует убиквитинлигазу E3, которая регулирует клеточный гомеостаз, прогрессирование клеточного цикла, пролиферацию клеток и апоптоз [25].

Полиморфный вариант rs8136867 расположен в интроне гена *MAPK1*, ассоциирован с биполярным расстройством, эффективностью терапии при аффективных расстройствах и вовлечен в процессы нейропластичности [24-28].

Идентифицированы новые мРНК *MAPK1* и определен профиль их экспрессии при злокаче-

ственных и доброкачественных новообразованиях. Впервые проанализированы 10 неописанных ранее мРНК *MAPK1* (*MAPK1* v.3 – v.12) и оценены уровни их экспрессии по сравнению с основным *MAPK1* v.1 [26].

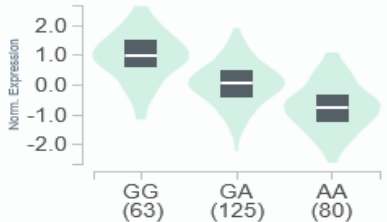
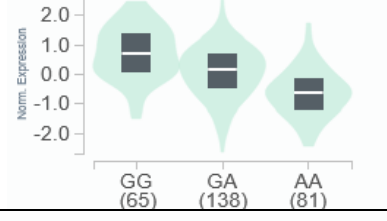
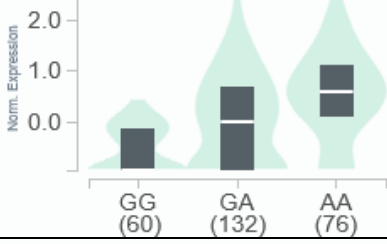
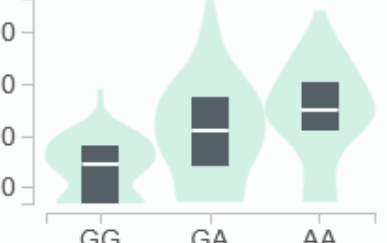
Обнаружены значимые различия в распределении аллелей между пациентами и контрольной группой для rs1016388 гена *CACNA1C*, rs1514250, rs2337980, rs6494223, rs3826029 и rs4779565 гена *CHRNA7* и rs8136867 гена *MAPK1*. Гаплотипический анализ подтвердил участие вариаций этих генов в развитии пограничного расстройства личности. Изменения одного или нескольких общих мозговых путей (нейроразвития и нейропластичности, кальциевой сигнализации) могут объяснять полученные результаты [27].

У пациентов с униполярной и биполярной депрессией, прошедших скрининг в рамках европейского многоцентрового проекта, не обнаружено ассоциации между полиморфными вариантами rs3810608, rs6928, rs13515, rs8136867 гена *MAPK1* и rs889895, rs6740584, rs2551922, rs2254137 гена *CREB1*, резистентностью к терапии и ответом на неё. Однако зарегистрированы более высокие показатели генотипа *CREB1* rs889895 GG и установлена связь генотипа *MAPK1* rs8136867 AG с ремиссией симптомов после лечения антидепрессантами [28].

Результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют, что полиморфный вариант rs8136867 не воздействует на экспрессию гена *MAPK1*, но при этом оказывает влияние на нейрональную экспрессию в головном мозге двух других генов – *PPM1F-AS1* (*PPM1F* Antisense RNA 1) и *TOP3BP1* (*DNA Topoisomerase III Beta Pseudogene 1*).

PPM1F-AS1 относится к группе антисмысловых генов или антисмысловой цепи ДНК, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов и могут как подавлять, так и активировать экспрессию гена-мишени. Уровни miR-132-3p в гиппокампе депрессивных мышей, подвергнутых хроническому стрессу, были значительно снижены, что коррелировало с поведением, связанным с депрессией [29]. Ген *TOP3BP1* кодирует белок, схожий с человеческой топоизомеразой (ДНК) III бета, которая расслабляет суперспирализованную ДНК при репликации, транскрипции и делении клеток.

Т а б л и ц а 3. Данные о влиянии полиморфного варианта rs8136867 гена *MAPK1* на экспрессию генов

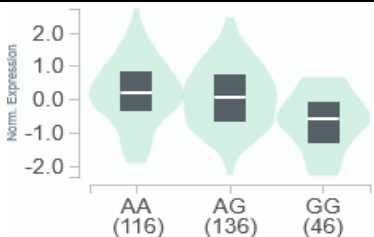
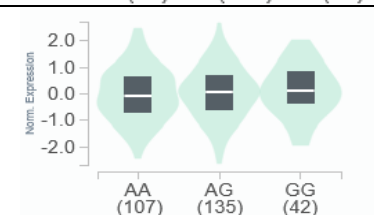
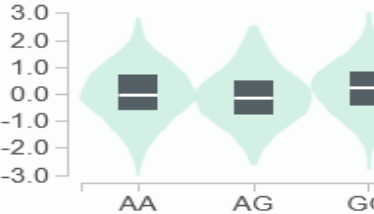
Название изучаемого гена, rs	Изменение экспрессии в зависимости от генотипов	Название регулируемого гена, ткань	Медиана экспрессии в зависимости от генотипа	Уровень статистической значимости
<i>MAPK1</i> , rs8136867		<i>PPM1F-AS1</i> , мозг – фронтальная кора (BA9)	GG 0,979 GA 0,032 AA -0,762	1,4e-33
<i>MAPK1</i> , rs8136867		<i>PPM1F-AS1</i> , мозг – прилежащее ядро (базальные ганглии)	GG 0,688 GA 0,145 AA -0,644	3,4e-31
<i>MAPK1</i> , rs8136867		<i>TOP3BP1</i> , мозг – кора головного мозга	GG -0,979 GA -0,013 AA 0,575	2,5e-12
<i>MAPK1</i> , rs8136867		<i>TOP3BP1</i> , мозг – фронтальная кора (BA9)	GG -0,825 GA -0,013 AA 0,553	1,1e-11
<i>MAPK1</i> , rs8136867		<i>TOP3BP1</i> , Мозг – Мозжечок	GG -0,546 GA 0,089 AA 0,481	2,4e-10

Полиморфный вариант rs334558, обнаруженный в промоторе *GSK3B*, является функциональным, поскольку он определяет уровень экспрессии *GSK3B*, возможно, путем регулирования связывания факторов транскрипции и сплайсинга с промотором, изменяя риск заболевания при болезни Паркинсона [30].

В частности, аллель Т связан с 1,4-кратным увеличением силы транскрипции по сравнению с предковым аллелем С, по-видимому, по причине того, что нуклеотид тимин создает новый

сайт связывания на промоторе для фактора транскрипции AP4. Этот вариант ассоциирован с депрессивными расстройствами, эффективностью антидепрессивной терапии и формированием ремиссии при применении всех видов антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН) [31]. Взаимодействие полиморфизмов rs6438552, rs334558 и rs2199503 гена *GSK-3β* с факторами окружающей среды (негативные жизненные события, длительный стресс) увеличивает риск развития депрессии [32].

Т а б л и ц а 4. Данные о влиянии полиморфного варианта rs334558 гена *GSK3B* на экспрессию генов

Название изучаемого гена, rs	Изменение экспрессии в зависимости от генотипов	Название регулируемого гена, ткань	Медиана экспрессии в зависимости от генотипа	Уровень статистической значимости
<i>GSK3B</i> , rs334558		<i>NR1I2</i> , мозг – хвостатое ядро (базальные ганглии)	AA 0,215 AG 0,075 GG -0,600	p=0,00011
<i>GSK3B</i> , rs334558		<i>NR1I2</i> , мозг – гипоталамус	AA 0,206 AG -0,019 GG -0,348	p=0,000017
<i>GSK3B</i> , rs334558		<i>GSK3B</i> , мозг – прилежащее ядро (базальные ганглии)	AA -0,110 AG 0,048 GG 0,092	p=0,0000014
<i>GSK3B</i> , rs334558		<i>GSK3B</i> , Цельная кровь	AA -0,036 AG -0,139 GG 0,219	p=0,000041

Наряду с воздействием на экспрессию гена *GSK3B* полиморфный вариант rs334558 оказывает влияние на экспрессию гена *NR1I2* в головном мозге. Ген *NR1I2* кодирует рецептор прегнана X (PXR) – важный ядерный рецептор, участвующий в метаболизме лекарственных средств и выведении большого количества токсинов из организма. PXR является транскрипционным регулятором и активирует экспрессию генов, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный биоинформационный анализ с использованием открытых информационных ресурсов позволил сделать заключение, что все из полиморфных вариантов генов, ассоциированных с клинической гетерогенностью шизофрении, являются eQTL локусами, обладают значимым регуляторным потенциалом воздействия на другие гены. Одним из механизмов, обуславливающих наличие ассоциации полиморфных вариантов rs8136867 гена *MAPK*, rs11030104 гена *BDNF*, rs334558 гена *GSK3B* и rs1130233 гена

AKT1 с неблагоприятным прогнозом шизофрении (ранним возрастом манифестации и ведущей негативной симптоматикой), может являться влияние этих полиморфных вариантов на экспрессию других генов, которые кодируют транскрипционные и трансляционные факторы, факторы апоптоза и метаболизм ксенобиотиков. Выявленные ассоциации и регуляторный потенциал генетических вариаций подтверждает вовлечённость изученных генов в патогенез шизофрении и её клиническую гетерогенность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-75-10072 «BDNF-опосредованные внутриклеточные сигнальные каскады в клиническом полиморфизме и когнитивном дефиците при шизофрении» (<https://rscf.ru/project/23-75-10072/>).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской декларации ВМА и одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 165 от 18 сентября 2023 г.).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность И.В. Пожидаеву за методическую помощь в проведении биоинформационного анализа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nagi Y, Al-Ajlouni YA, Al Ta'ani O, Bak M, Makarem N, Haidar A. The burden of mental disorders and substance abuse in the Middle East and North Africa (MENA) region: findings from the Global Burden of Disease Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2025 Apr 8. <https://doi.org/10.1007/s00127-025-02885-5>. Epub ahead of print. PMID: 40198332.
2. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Фенотипы шизофрении. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2025. № 2 (127). С. 15-32. Kornetova EG, Galkin SA, Kornetov AN, Ivanova SA, Bokhan NA. Phenotypes of schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2025;2(127):15-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32) (in Russian).
3. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржанник М.Б., Самойленко Ж.А., Бойко А.С., Семке А.В. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019. Т. 18, № 2. С. 107-118. Kornetov AN, Kornetova EG, Golenkova AV, Kozlova SM, Arzhanik MB, Samoylenko ZhA, Boiko AS, Semke AV. Neurocognitive deficits in clinical polymorphism of schizophrenia: typology, expression and syndromal overlaps. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(2):107-118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-107-118> (in Russian).
4. Kuepper R, Skinbjerg M, Abi-Dargham A. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(212):1-26. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25761-2_1. PMID: 23129326.
5. Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: Сибирское отделение РАН, 2017. 148 с. Boiko AS, Bokhan NA, Buneva VN, Vetlugina TP, Zozulya SA, Ivanova SA, Klyushnik TP, Kornetova EG, Losenkov IS, Oleychik IV, Semke AV, Smirnova LP, Uzbekov MG, Fedorenko OYu. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk: Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2017:148 (in Russian).
6. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, Ivanova SA. Immune system abnormalities in schizophrenia: An integrative view and translational perspectives. *Front Psychiatry.* 2022 Apr 25;13:880568. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.880568>. PMID: 35546942; PMCID: PMC9082498.
7. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012 Apr;64(2):238-58. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22407616; PMCID: PMC3310485.
8. Михалицкая Е.В., Левчук Л.А. Нейропластичность мозга: мозговой нейротрофический фактор и протеинкиназные сигнальные пути (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2022. № 3(116). С. 44-53. Mikhailitskaya EV, Levchuk LA. Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways (literature review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2022;3(116):44-53. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-44-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53) (in Russian).
9. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener.* 2022 Jan 28;11(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>. PMID: 35090576; PMCID: PMC8796548.
10. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry.* 2013 Jun 17;4:45. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00045>. PMID: 23785335; PMCID: PMC3683823.
11. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 58. Levchuk LA, Vyalova NM, Mikhailitskaya EV, Semkina AA, Ivanova SA. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Modern Problems of Science and Education.* 2018;6:58. <https://doi.org/10.17513/spno.28267> (in Russian).
12. Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in brain-derived neurotrophic factor signaling pathway and susceptibility to schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Curr Gene Ther.* 2018;18(1):45-63. <https://doi.org/10.2174/1566523218666180302163029>. PMID: 29512462.
13. Levchuk LA, Meeder EMG, Roschina OV, Loonen AJM, Boiko AS, Michalitskaya EV, Epimakhova EV, Losenkov IS, Simutkin GG, Bokhan NA, Schellekens AFA, Ivanova SA. Exploring brain derived neurotrophic factor and cell adhesion molecules as biomarkers for the transdiagnostic symptom anhedonia in alcohol use disorder and comorbid depression. *Front Psychiatry.* 2020 Apr 20;11:296.

- <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00296>. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
14. Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Левчук Л.А., Иванова С.А., Бойко А.С., Гомбоева Д.Е., Королева Е.С., Алифинова В.М. Связь полиморфизма rs6265 гена BDNF с уровнем сывороточного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью Паркинсона. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 1. С. 114-120. Nikitina MA, Bragina EYu, Nazarenko MS, Levchuk LA, Ivanova SA, Boiko AS, Gombioeva DE, Koroleva ES, Alifirova VM. The relationship between the rs6265 polymorphism of the BDNF gene and the level of serum neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(1):114-120. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124011114> (in Russian).
 15. Numakawa T, Kajihara R. The role of brain-derived neurotrophic factor as an essential mediator in neuronal functions and the therapeutic potential of its mimetics for neuroprotection in neurologic and psychiatric disorders. *Molecules*. 2025 Feb 12;30(4):848. <https://doi.org/10.3390/molecules30040848>. PMID: 40005159; PMCID: PMC11857940.
 16. Duda P, Hajka D, Wójcicka O, Rakus D, Gizak A. GSK3 β : A master player in depressive disorder pathogenesis and treatment responsiveness. *Cells*. 2020 Mar 16;9(3):727. <https://doi.org/10.3390/cells9030727>. PMID: 32188010; PMCID: PMC7140610.
 17. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 в патогенезе психических расстройств. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 6. С. 93-100. Ivanova SA, Losenkov IS, Bokhan NA. Role of glycogen synthase kinase-3 in the pathogenesis of mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(6):93-100 (in Russian).
 18. Li F, Ren X, Liu JX, Wang TD, Wang B, Wei XB. Integrative transcriptomic and proteomic analysis reveals that SERPING1 inhibits neuronal proliferation via the CaMKII-CREB-BDNF pathway in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2025 Feb 19;15(2):100214. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i2.100214>. PMID: 39974493; PMCID: PMC11758061.
 19. Бойко А.С., Пожидаев И.В., Михалицкая Е.В., Падерина Д.З., Вялова Н.М., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Роль полиморфных вариантов генов нейропластичности и протеинкиназ в формировании неблагоприятного течения шизофрении. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2025. Т. 16, № 1. С. 13-22. Boiko AS, Pozhidaev IV, Mikhailitskaya EV, Paderina DZ, Vyalova NM, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. The role of polymorphic variants of neuroplasticity genes and protein kinases in the formation of an unfavorable course of schizophrenia. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2025;16(1):13-22 <https://doi.org/10.34883/PI.2025.16.1.001> (in Russian).
 20. Nica AC, Dermitzakis ET. Expression quantitative trait loci: present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 May 6;368(1620):20120362. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0362>. PMID: 23650636; PMCID: PMC3682727.
 21. Zhang JP, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 May;146(1-3):285-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.020>. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23433505; PMCID: PMC3622803.
 22. Devlin P, Cao X, Stanfill AG. Genotype-expression interactions for BDNF across human brain regions. *BMC Genomics*. 2021 Mar 23;22(1):207. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07525-1>. PMID: 33757426; PMCID: PMC7989003.
 23. Millischer V, Matheson GJ, Martinsson L, Römer Ek I, Schalling M, Lavebratt C, Backlund L. AKT1 and genetic vulnerability to bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2020 Feb;284:112677. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112677>. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31810747.
 24. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia. *Nat Genet*. 2004 Feb;36(2):131-7. <https://doi.org/10.1038/ng1296>. Epub 2004 Jan 25. PMID: 14745448.
 25. Coccia E, Planells-Ferrer L, Badillos-Rodríguez R, Pascual M, Segura MF, Fernández-Hernández R, López-Soriano J, Garí E, Soriano E, Barneda-Zahonero B, Moubarak RS, Pérez-García MJ, Comella JX. SIVA-1 regulates apoptosis and synaptic function by modulating XIAP interaction with the death receptor antagonist FAIM-L. *Cell Death Dis*. 2020 Feb 3;11(2):82. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2282-x>. PMID: 32015347; PMCID: PMC6997380.
 26. Athanasopoulou K, Adamopoulos PG, Scorilas A. Structural characterization and expression analysis of novel MAPK1 transcript variants with the development of a multiplexed targeted nanopore sequencing approach. *Int J Biochem Cell Biol*. 2022 Sep;150:106272. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106272>. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35878809.
 27. Calabrò M, Mandelli L, Crisafulli C, Sidoti A, Jun TY, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae CU, Serretti A. Genes involved in neurodevelopment, neuroplasticity, and bipolar disorder: CACNA1C, CHRNA1, and MAPK1. *Neuropsychobiology*. 2016;74(3):159-168. <https://doi.org/10.1159/000468543>. Epub 2017 May 12. PMID: 28494468.
 28. Calati R, Crisafulli C, Balestri M, Serretti A, Spina E, Calabrò M, Sidoti A, Albani D, Massat I, Höfer P, Amital D, Juven-Wetzler A, Kasper S, Zohar J, Souery D, Montgomery S, Mendlewicz J. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms

- on treatment resistance, response and remission in mood disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jul 1;44:271-8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.03.005>. Epub 2013 Mar 26. PMID: 23537502.
29. Ma X, Li Q, Chen G, Xie J, Wu M, Meng F, Liu J, Liu Y, Zhao D, Wang W, Wang D, Liu C, Dai J, Li C, Cui M. Role of hippocampal mir-132-3p in modifying the function of protein phosphatase Mg²⁺/Mn²⁺-dependent 1 F in Depression. *Neurochem Res*. 2023 Aug;48(8):2514-2530. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03926-8>. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036545.
 30. Kwok JB, Hallupp M, Loy CT, Chan DK, Woo J, Mellick GD, Buchanan DD, Silburn PA, Halliday GM, Schofield PR. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):829-39. <https://doi.org/10.1002/ana.20691>. PMID: 16315267.
 31. Levchenko A, Losenkov IS, Vyalova NM, Simutkin GG, Bokhan NA, Wilffert B, Loonen AJ, Ivanova SA. The functional variant rs334558 of GSK3B is associated with remission in patients with depressive disorders. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Jul 20;11:121-126. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S171423>. PMID: 30050316; PMCID: PMC6055890.
 32. Yang J, Ke S, Qiao Z, Yang X, Qiu X, Song X, Zhao E, Zhou J, Zhao M, Yang Y, Fang D, Cao D. Interactions between glycogen synthase kinase-3 β gene polymorphisms, negative life events, and susceptibility to major depressive disorder in a Chinese population. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 15;11:503477. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.503477>. PMID: 33658947; PMCID: PMC7917206.
 33. Nakano M. [Novel regulatory mechanisms for expression of drug metabolism-related factors]. *Yakugaku Zasshi*. 2024;144(11):983-989. Japanese. <https://doi.org/10.1248/yakushi.24-00141>. PMID: 39496430.

Поступила в редакцию 20.03.2025
Утверждена к печати 15.09.2025

Бойко Анастасия Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ResearcherID A-9465-2016. Author ID Scopus 55695787000. ORCID iD 0000-0002-2955-9057. Author ID РИНЦ 694781. SPIN-код РИНЦ 4143-2346.

Падерина Диана Закировна, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ResearcherID P-1482-2017. Author ID Scopus 57188558197. ORCID iD 0000-0002-5546-7316. Author ID РИНЦ 973882. SPIN-код РИНЦ 4118-1155. osmanovadiana@mail.ru

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID C-5333-2012. Author ID Scopus 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. Author ID РИНЦ 133158. SPIN-код РИНЦ 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com

✉ Бойко Анастасия Сергеевна, anastasya-iv@yandex.ru

UDC 636.082.12:577.2:616.895.8

For citation: Boiko A.S., Paderina D.Z., Ivanova S.A. Regulatory potential of polymorphic variants of genes of BDNF-mediated protein kinase signaling pathways associated with schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 3 (128): 5-16. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3\(128\)-5-16](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-3(128)-5-16)

Regulatory potential of polymorphic variants of genes of BDNF-mediated protein kinase signaling pathways associated with schizophrenia

Boiko A.S.¹, Paderina D.Z.², Ivanova S.A.^{1,2}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Schizophrenia is a severe mental illness with unclear etiology and pathogenesis. Literature data indicate an important role of genetic factors. In particular, changes in the regulatory potential of genes encoding BDNF and a number of protein kinase signaling pathways can play a significant role in the development of schizophrenia and the formation of clinical heterogeneity of the disease. **Objective.** To identify the genetic regulatory potential of genes encoding BDNF-mediated protein kinase signaling pathways in patients with schizophrenia based on bioinformatics analysis. **Material and methods.** The regulatory potential of the relationships between single nucleotide polymorphisms and gene expression was assessed using genetic variability data from the Genotype-Tissue Expression project portal. **Results.** The conducted bioinformatics analysis using open resources allowed us to reveal that polymorphic variants of rs8136867 of the MAPK gene, rs11030104 of the BDNF gene, rs334558 of the GSK3 β gene and rs1130233 of the AKT1 gene, associated with clinical heterogeneity of schizophrenia, are expression quantitative trait loci (eQTL) and have significant regulatory potential for influencing other genes. The identified associations and regulatory potential confirm the involvement of the studied genes in the pathogenesis of schizophrenia and its clinical heterogeneity.

Keywords: schizophrenia, polymorphic variant, brain-derived neurotrophic factor, protein kinase signaling pathways, quantitative trait locus, regulatory potential.

Received March 20, 2025

Accepted September 15, 2025

Boiko Anastasia S., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID A-9465-2016. Author ID Scopus 55695787000. ORCID iD 0000-0002-2955-9057. Author ID RSCI 694781. SPIN-code RSCI 4143-2346.

Paderina Diana Z., researcher, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1482-2017. Author ID Scopus 57188558197. ORCID iD 0000-0002-5546-7316. Author ID RSCI 973882. SPIN-code RSCI 4118-1155. osmanovadiana@mail.ru

Ivanova Svetlana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-5333-2012. Author ID Scopus 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. Author ID RSCI 133158. SPIN-code RSCI 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com



Boiko Anastasia S., anastasya-iv@yandex.ru