

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.8:575.174.015.3

Для цитирования: Бойко А.С., Падерина Д.З., Михалицкая Е.В., Копнов И.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Полиморфные варианты генов *BDNF*-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей у больных шизофренией: ассоциативный анализ и функциональная аннотация генов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 1 (130). С. 5-17. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1\(130\)-5-17](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1(130)-5-17)

Полиморфные варианты генов BDNF-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей у больных шизофренией: ассоциативный анализ и функциональная аннотация генов

Бойко А.С.¹, Падерина Д.З.¹, Михалицкая Е.В.¹,
Копнов И.С.^{1,2}, Корнетова Е.Г.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. В настоящее время во многих исследованиях изучение шизофрении проводится с точки зрения нарушения нейромедиаторных систем и в рамках гипотезы нейроиммуновоспаления. В то же время недостаточное внимание уделяется механизмам нейропластичности и сигнальной трансдукции, которые вносят несомненный вклад в патологический процесс. Полиморфные варианты генов BDNF-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей у больных шизофренией могут играть роль в развитии шизофрении. **Целью** настоящей работы является проведение ассоциативного анализа полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора и генов, кодирующих основные белки, участвующих в регуляции внутриклеточных сигнальных путей (гены *AKT1*, *MAPK*, *GSK3β*, *CREB1*) у больных шизофренией, и функциональная аннотация исследуемых генов. **Материал и методы.** Проведено генотипирование образцов ДНК 433 больных шизофренией и 193 здоровых лиц русской популяции Сибирского региона по полиморфным вариантам исследуемых генов *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584) методом ПЦР в реальном времени. Для создания сети межбелковых взаимодействий исследуемых генов был применён онлайн-сервис STRING (<https://string-db.org/>); функциональная аннотация генов проведена с применением функционала базы данных Gene Ontology (<https://geneontology.org/>). **Результаты.** Были выявлены значимые ассоциации для полиморфных вариантов генов *GSK3β* и *AKT1*. У пациентов с шизофренией наблюдается более высокая частота генотипа AG и пониженная частота генотипа GG полиморфизма rs334558 (ген *GSK3β*) по сравнению со здоровыми лицами. Ассоциации с шизофренией были выявлены для двух полиморфных вариантов гена *AKT1* (rs3730358 и rs1130233): снижение частоты встречаемости генотипа GG и повышение частоты генотипа AG полиморфизма rs3730358; аллель Т полиморфизма rs1130233 оказывает рискованный эффект относительно шизофрении, аллель С снижает вероятность развития заболевания. Наши результаты подтверждают, что изменения в сигнальном пути AKT1-GSK3β играют важную роль в патогенезе шизофрении, и мы можем рассматривать *AKT1* и *GSK3β* как потенциальные гены предрасположенности к шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, полиморфный вариант, BDNF, протеинкиназные сигнальные пути, *GSK3β*, *AKT1*, *MAPK*, *CREB1*, функциональная аннотация генов.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой значительную проблему для общества, имеющую серьезные медицинские и социально-экономические последствия. Её тяжесть подчеркивается масштабами экономических потерь, связанных с лечением, реабилитацией и социальной поддержкой [1, 2, 3, 4].

В последние годы научный интерес к шизофрении сфокусирован на исследовании её нейробиологических механизмов, в частности на роли дисфункций нейромедиаторных путей, нейроиммунного воспаления и ряде других гипотез патогенеза [5, 6, 7, 8], в то время как роль нейропластичности остается недостаточно изученной.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) стимулирует развитие нейронных структур, повышает выживаемость нейронов и способствует формированию и ветвлению дендритов, что в свою очередь положительно влияет на нейропластичность [9, 10]. Дефицит передачи сигналов BDNF и нарушения в его регулировании служат ключевыми факторами в развитии неврологических и психических заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, шизофрению, а также расстройства, связанные с зависимостью, и расстройства настроения [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. BDNF-зависимые протеинкиназные сигнальные каскады играют важную роль в функционировании нервной системы и представляют собой перспективные цели для разработки инновационных подходов в лечении, прогнозировании и диагностике психических заболеваний [20, 21]. Связывание BDNF с его высокоаффинным рецептором TrkB приводит к димеризации и аутофосфорилированию рецептора по остаткам тирозина во внутриклеточных доменах [22]. Таким образом активируются три важных внутриклеточных сигнальных каскада: PI3K/AKT сигнальный путь, MAPK/ERK сигнальный путь и PLC γ сигнальный путь [23]. Эти нисходящие сигнальные пути активируются независимо и регулируют перекрывающиеся, но также различные молекулярные процессы, влияющие на клеточную структуру и ряд функций, включая выживание, рост, дифференцировку нейронов [24].

Изучаемые внутриклеточные белки (протеинкиназы AKT, ERK1/2, p38, p70S6K, JNK, MEK, GSK3 β , mTOR, транскрипционные факторы CREB, NF-k β и активаторы транскрипции STAT3, STAT5) являются ключевыми звеньями данных сигнальных путей [25, 26] и регулируют важнейшие функции нейронов в норме [23, 27] и при патологии [28, 29]. Проведенные нами ранее исследования в отношении функционирования BDNF-опосредованных протеинкиназных сигнальных путей выявили нарушения в экспрессии сигнального пути протеинкиназы AKT/mTOR (белки AKT1, mTOR, p70S6K, GSK3 α и GSK3 β) в периферических мононуклеарных клетках пациентов с шизофренией [30], снижение концентрации BDNF в сыворотке крови больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем [31] и ассоциации полиморфных вариантов генов нейропластичности и протеинкиназ (rs8136867 гена *MAPK*, rs11030104 гена *BDNF*, rs334558 гена *GSK3 β* и rs1130233 гена *AKT1*) с неблагоприятным течением заболевания [32].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение ассоциативного анализа полиморфных вариантов гена мозгового нейротрофического фактора и генов, кодирующих основные белки, участвующих в регуляции внутриклеточных сиг-

нальных путей (гены *AKT1*, *MAPK*, *GSK3 β* , *CREB1*) у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой психически здоровых лиц, и функциональная аннотация исследуемых генов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Формирование группы пациентов и клиническая верификация диагнозов выполнены на базе отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, Томской областной психиатрической больницы, Кемеровской областной клинической психиатрической больницы и Омской областной психиатрической клинической больницы им. Н.Н. Солодниковой. Отбор пациентов проводился сплошным кросс-секционным методом. При формировании исследуемой группы была учтена этническая принадлежность (русские), а также отсутствие кровного родства между участниками.

Диагностическая оценка и клиническая квалификация расстройства осуществлены с применением клинико-психопатологического, клинико-динамического, клинико-катамнестического и психометрического методов. На всех обследуемых пациентов заполняли Базисную карту социально-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией, апробированную нами в ранее проведенных исследованиях [33], где на основании проводимого структурированного клинического интервью выделялась ведущая клиническая картина шизофрении. Оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики и эффективности терапии проводилась с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) в адаптированной русской версии SCI PANSS [34].

Контрольную группу для исследований составили 193 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту, не состоящих на диспансерном наблюдении. Для контрольной группы определены следующие критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, отсутствие психических и неврологических расстройств, соматических заболеваний (в стадии обострения), наличие добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 60 лет, наличие неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку показателей, отказ от участия в исследовании.

Взятие венозной крови у обследуемых лиц для исследований проводили утром (с 8.00 до 9.00) натощак. Кровь брали из локтевой вены в пробирки типа Vacuette с антикоагулянтами К3ЭДТА. Полученные образцы крови были промаркированы и помещены в морозильные камеры для хранения при температуре -20 °C.

Выделение геномной ДНК проводили с использованием стандартного фенол-хлороформного метода. Измерение концентрации ДНК и оценку чистоты образцов проводили на спектрофотометре NanoDrop 8000 (Thermo Scientific, США).

На основе литературного поиска, результатов собственных исследований и при помощи сайта NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view/> нами были отобраны следующие полиморфные варианты генов-кандидатов, часть из которых является миссенс-мутациями, приводящими к несинонимичной замене аминокислоты в белке и нарушению его структуры/функции: полиморфные варианты генов мозгового нейротрофического фактора *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3 β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584). Генотипирование полученных образцов ДНК пациентов и здоровых лиц русской популяции Сибирского региона по полиморфным вариантам исследуемых генов *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3 β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584) проводилось методом ПЦР в реальном времени (PCR-RT) на амплификаторе QuantStudio 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США; ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ) с использованием наборов БиоМастер UDG HS-qPCR Lo-ROX (2x) (Биолабмикс, Россия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных программ SPSS (for Windows). Применяли *t*-критерий Стьюдента, критерий Пирсона χ^2 , *U*-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий Краскела-Уоллиса. Выбор того или иного метода анализа осуществлен на основании выполнения критериев их применимости (количественный или качественный признак, соответствие нормальному закону распределения, равенство дисперсий и т.д.). Количественные данные прошли проверку на тип распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро-Уилка. Результаты представляются в виде $M \pm SD$ (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение) для данных, соответствующих нормальному закону распределения, и в виде $Me [Q1; Q3]$, (Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили) для данных, не соответствующих этому распределению.

Для проверки соответствия распределения частот генотипов однонуклеотидных полиморфизмов исследуемых генов равновесному распределению Харди-Вайнберга (РХВ) использовался модифицированный критерий Пирсона χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в анализируемых группах проводили с помощью критерия Фишера. Если

в одной из сравниваемых групп было менее 5 наблюдений, применяли точный критерий Фишера. Оценку потенциальных эффектов производили с помощью 95% доверительного интервала и значения отношения шансов (odds ratio – OR). Критический уровень значимости составил $p < 0,05$.

Для создания сети межбелковых взаимодействий исследуемых генов был применён онлайн-сервис STRING (<https://string-db.org/>). В сеть были включены все исследуемые гены, для того чтобы получить более полное представление и проанализировать их совместно. Для анализа характеристик созданной сети была проведена функциональная аннотация генов с использованием дополнительных инструментов в STRING, включая определение биологических процессов и молекулярных функций, в которые могут быть вовлечены исследуемые гены, с применением функционала базы данных Gene Ontology (<https://geneontology.org/>). Для получения наиболее значимых результатов были выбраны пять биологических путей и пять молекулярных функций с наименьшими значениями поправки на ложноположительные результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено комплексное обследование 433 больных шизофренией и 193 здоровых лиц. В основную группу были включены пациенты от 18 до 60 лет, с давностью катанеза заболевания не менее 1 года, состояние которых на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении согласно МКБ-10. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 38,5 [33; 48] года, возраст дебюта шизофрении – 24 [20; 30] года, длительность болезни – 14 [6; 21] лет. Детальная характеристика социально-демографических, половозрастных и клинических характеристик исследуемой группы пациентов представлена в таблице 1. Контрольная группа психически и соматически здоровых лиц была сопоставима по полу и возрасту.

Характеристики прогенотипированных полиморфных вариантов (хромосомные позиции, локализация, частота минорного аллеля) представлены в таблице 2. Результаты теста на соответствие распределению Харди-Вайнберга демонстрируют соответствие распределения частот генотипов у здоровых лиц по большинству изученных полиморфизмов, за исключением распределения частот для варианта rs334558 гена *GSK3 β* . Относительно больных шизофренией выявлено несоответствие РХВ полиморфизмов rs13321783, rs6805251 (ген *GSK3 β*) и rs1130233 (ген *AKT1*). Однако в связи с тем, что группа пациентов представляет собой искусственно созданную выборку, удовлетворяющую определенным строгим критериям отбора, то допускается включение в анализируемые данные результатов, не соответствующих РХВ.

Т а б л и ц а 1. Общая характеристика группы пациентов с шизофренией (социально-демографические, половозрастные и клинические параметры)

Показатель	Значение
Количество, n	433
Пол, n (%)	Мужчины: 213 (49,2%). Женщины: 220 (50,8%)
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	38,5 [33; 48]
Возраст начала заболевания, годы, Ме [Q1; Q3]	24 [20; 30]
Длительность заболевания, годы, Ме [Q1; Q3]	14 [6; 21]
Ведущая симптоматика, n (%)	Негативная: 220 (50,8%). Позитивная: 213 (49,2%)
Балл PANSS, баллы (Ме [Q1; Q3])	PANSS НС: 26 [23; 29]. PANSS ПС: 23 [19; 27]. PANSS ОПС: 54 [49; 60]. PANSS ОБ: 104 [93,5; 113]
Фармакологический профиль базового антипсихотика, n (%)	Конвенциональный: 235 (54,3%). Атипичный: 198 (45,7%)
Хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq), мг	418,1 [250; 750]

П р и м е ч а н и е. CPZeq – хлорпромазиновый эквивалент, PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов, НС – негативные симптомы, ПС – позитивные симптомы, ОПС – общепсихопатологическая симптоматика, ОБ – общий балл.

Т а б л и ц а 2. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга и характеристика полиморфных вариантов исследованных генов

Ген	SNP	Хромосомная позиция SNP	Локализация SNP	MAF	HWE (p) пациенты	HWE (p) контроль
<i>BDNF</i>	rs6265	chr11:27658369	Missense	0,197	0,518	0,211
	rs11030104	chr11:27662970	Intron	0,237	0,302	0,422
<i>GSK3β</i>	rs13321783	chr3:119896528	Intron	0,318	0,012	0,884
	rs6805251	chr3:119841759	Intron	0,682	0,012	1,000
	rs334558	chr3:120094435	5 prime UTR	0,288	0,236	<0,001
<i>AKT1</i>	rs1130233	chr14:104773557	Synonymous	0,308	0,001	0,158
	rs3730358	chr14:104780070	Intron	0,192	0,106	0,091
<i>MAPK</i>	rs8136867	chr22:21850504	Intron	0,571	0,118	0,885
	rs3810608	chr22:21758505	Intergenic	0,278	0,114	1,000
<i>CREB1</i>	rs6740584	chr2:207564627	Intron	0,419	0,174	0,379

П р и м е ч а н и е. SNP – однонуклеотидный полиморфизм, MAF – частота минорного аллеля, HWE (p) – уровень статистической значимости для равновесия Харди-Вайнберга.

В результате проведенного ассоциативного анализа обнаружены значимые ассоциации для полиморфных вариантов генов *GSK3β* (rs334558) и *AKT1* (rs3730358, rs1130233) (табл. 3). У больных шизофренией выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости генотипа GG и статистически значимое повышение частоты встречаемости генотипа AG полиморфизма rs3730358 гена *AKT1* ($\chi^2=8,727$, $p=0,013$). Гетерозиготный генотип и аллель А повышают вероятность развития шизофрении, в то время как генотип GG и аллель G оказывают протективное действие. Аналогичные результаты продемонстрированы для аллелей полиморфизма rs1130233 этого же гена ($\chi^2=6,293$, $p=0,012$): аллель Т оказывает рисковый эффект относительно возникновения шизофрении, аллель С снижает вероятность развития заболевания. У пациентов с шизофренией наблюдаются более высокая частота генотипа AG и пониженная частота генотипа GG полиморфизма rs334558 (ген *GSK3β*) по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

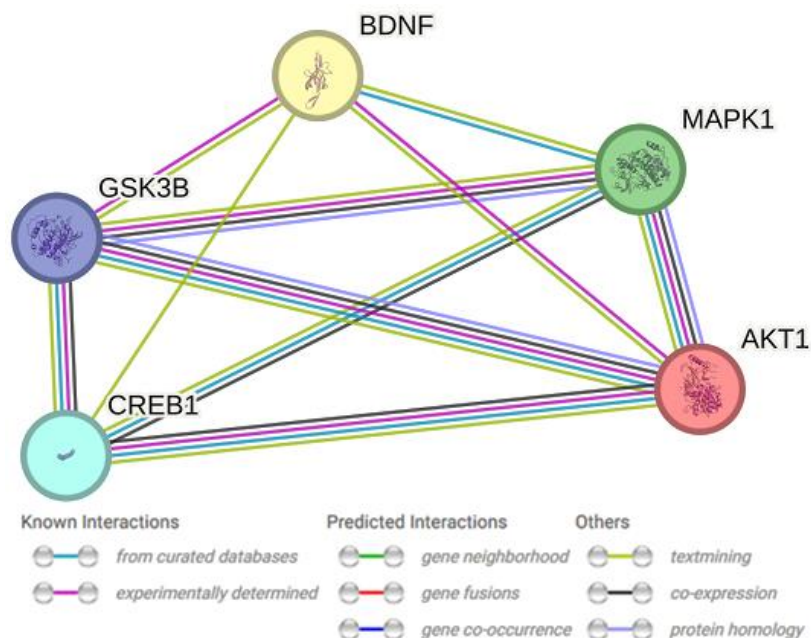
С помощью онлайн-сервиса STRING (<https://string-db.org/>) с целью систематизации данных была создана сеть межбелковых взаимодействий исследуемых генов, в которую были включены все исследуемые гены, для того чтобы получить более полное и детализированное представление и проанализировать их в рамках совместного обсуждения (рис. 1).

В построенной сети, исходя из полученной схемы, обнаруживаются многочисленные грани процесса взаимодействия, которые выражаются как известными взаимодействиями, подтвержденными экспериментальным путем, так и в соответствии с базами данных, а также предсказанные взаимодействия, такие как генетическое соседство, коэкспрессия, гомологичность белков. Все исследуемые гены соединены между собой в единый взаимосвязанный кластер и вовлечены во множество процессов, связанных с клеточной регуляцией, сигналингом, нейрогенезом, химической синаптической передачей.

Таблица 3. Сравнение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов *BDNF*, *GSK3 β* , *AKT1*, *MAPK* и *CREB1* между группой контроля и группой пациентов с шизофренией

SNP	Генотипы/ аллели	Здоровые лица, n (%)	Пациенты с шизо- френией, n (%)	OR	95% CI	χ^2	p
rs6265 <i>BDNF</i>	CC	142 (73,6)	270 (74,0)	1,02	0,69–1,52	3,55	0,17
	CT	50 (25,9)	86 (23,6)	0,9	0,6–1,35		
	TT	1 (0,5)	9 (2,5)	4,73	0,59–37,73		
	C	0,865	0,858	0,94	0,65–1,34	0,126	0,722
	T	0,135	0,142	1,07	0,75–1,53		
rs11030104 <i>BDNF</i>	AA	128 (68,8)	249 (67,1)	0,92	0,63–1,35	3,106	0,212
	AG	55 (29,6)	106 (28,6)	0,99	0,67–1,46		
	GG	3 (1,6)	16 (4,3)	2,74	0,78–9,58		
	A	0,836	0,814	0,86	0,62–1,2	0,818	0,366
	G	0,164	0,186	1,16	0,84–1,62		
rs13321783 <i>GSK3β</i>	TT	53 (28,2)	88 (23,7)	0,79	0,53–1,18	2,957	0,228
	CT	92 (48,9)	210 (56,6)	1,37	0,9–2,09		
	CC	43 (22,9)	73 (19,7)	1,02	0,62–1,7		
	T	0,527	0,52	0,97	0,76–1,25	0,041	0,84
	C	0,473	0,48	1,03	0,8–1,32		
rs6805251 <i>GSK3β</i>	CC	53 (28,2)	87 (23,8)	0,79	0,53–1,18	2,216	0,33
	CT	94 (50,0)	207 (56,6)	1,34	0,88–2,04		
	TT	41 (21,8)	72 (19,7)	1,07	0,64–1,79		
	C	0,532	0,52	0,96	0,74–1,23	0,13	0,718
	T	0,468	0,48	1,05	0,82–1,34		
rs334558 <i>GSK3β</i>	AA	39 (44,3)	111 (36,8)	0,73	0,45–1,18	13,116	0,001*
	AG	22 (25,0)	136 (45,0)	2,17	1,22–3,88		
	GG	27 (30,7)	55 (18,2)	0,72	0,4–1,29		
	A	0,568	0,593	1,11	0,79–1,55	0,338	0,561
	G	0,432	0,407	0,9	0,64–1,27		
rs1130233 <i>AKT1</i>	CC	120 (66,3)	203 (57,7)	0,69	0,48–1,01	5,902	0,052
	CT	51 (28,2)	111 (31,5)	1,29	0,86–1,92		
	TT	10 (5,5)	38 (10,8)	2,25	1,08–4,67		
	C	0,804	0,734	0,67	0,5–0,92	6,293	0,012*
	T	0,196	0,266	1,48	1,09–2,02		
rs3730358 <i>AKT1</i>	GG	130 (84,4)	266 (72,7)	0,49	0,3–0,8	8,727	0,013*
	AG	21 (13,6)	87 (23,8)	2,02	1,2–3,41		
	AA	3 (1,9)	13 (3,6)	2,12	0,59–7,56		
	G	0,912	0,846	0,53	0,34–0,82	8,281	0,004*
	A	0,088	0,154	1,9	1,22–2,96		
rs8136867 <i>MAPK</i>	GG	50 (26,6)	91 (24,6)	0,9	0,6–1,34	1,215	0,545
	AG	93 (49,5)	201 (54,3)	1,19	0,78–1,81		
	AA	45 (23,9)	78 (21,1)	0,95	0,58–1,58		
	G	0,513	0,518	1,02	0,79–1,3	0,018	0,893
	A	0,487	0,482	0,98	0,77–1,26		
rs3810608 <i>MAPK</i>	GG	109 (59,9)	210 (56,6)	0,87	0,61–1,25	1,023	0,6
	AG	64 (35,2)	146 (39,4)	1,18	0,81–1,72		
	AA	9 (4,9)	15 (4,0)	0,87	0,37–2,04		
	G	0,775	0,763	0,94	0,69–1,26	0,194	0,66
	A	0,225	0,237	1,07	0,79–1,44		
rs6740584 <i>CREB1</i>	TT	44 (23,7)	114 (31,0)	1,45	0,97–2,17	3,83	0,147
	CT	100 (53,8)	170 (46,2)	0,66	0,43–1,01		
	CC	42 (22,6)	84 (22,8)	0,77	0,46–1,28		
	T	0,505	0,541	1,15	0,9–1,48	1,242	0,265
	C	0,495	0,459	0,87	0,68–1,11		

Примечание. Уровень статистически значимых различий: * – $p < 0,05$ при сравнении основной группы и группы контроля.



Р и с у н о к 1. Сети межбелковых взаимодействий (по базе данных String, URL: <http://string-db.org>)

Вершинами на рисунке являются белки исследуемых генов *MAPK1*, *GSK3β*, *CREB1*, *BDNF*, *AKT1*, а линии отражают наличие свидетельств о существовании связи между ними. Разными цветами обозначаются разные типы свидетельств: достоверно известные (“Known interactions”: из проверенных баз данных, экспериментально подтверждённые), предсказанные (“Predicted interactions”: соседство генов, сшивки генов, совместная встречаемость генов). Также связи обнаружены при коэкспрессии, проверке гомологии белков и анализе частот совместных упоминаний белков в статьях (text mining).

Т а б л и ц а 4. Классификация биологических процессов в соответствии с базой Gene Ontology

Классификатор	Биологический процесс	FDR	Вовлечённые гены
GO:0050877	Нейрофизиологический процесс	0,0056	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, BDNF, AKT1</i>
GO:0022008	Нейрогенез	0,0056	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, BDNF, AKT1</i>
GO:0045595	Регуляция дифференцировки клеток	0,0056	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, BDNF, AKT1</i>
GO:0048468	Развитие клеток, терминальная дифференциация	0,0057	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, BDNF, AKT1</i>
GO:0071345	Клеточный ответ на стимуляцию цитокином	0,0072	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>
GO:1901215	Подавление гибели нейронов	0,0076	<i>GSK3β, BDNF, AKT1</i>
GO:2001234	Отрицательная регуляция апоптотического сигнального пути	0,0077	<i>GSK3β, BDNF, AKT1</i>
GO:0007611	Обучение или память	0,0102	<i>MAPK1, CREB1, BDNF</i>
GO:0007267	Клеточная сигнализация	0,0128	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>
GO:0071495	Клеточный ответ на эндогенный стимул	0,0130	<i>MAPK1, GSK3β, BDNF, AKT1</i>
GO:1990090	Клеточный ответ на стимуляцию фактора роста нервов	0,0150	<i>BDNF, AKT1</i>
GO:0007268	Химическая синаптическая передача	0,0189	<i>MAPK1, GSK3β, AKT1</i>
GO:0008286	Сигнальный путь рецептора инсулина	0,0202	<i>GSK3β, AKT1</i>
GO:0001558	Регуляция роста клеток	0,0202	<i>GSK3β, BDNF, AKT1</i>
GO:0010975	Регуляция развития нейронных проекций	0,0202	<i>GSK3β, BDNF, AKT1</i>
GO:0071363	Клеточный ответ на стимул фактора роста	0,0223	<i>CREB1, BDNF, AKT1</i>
GO:0023051	Регуляция процесса сигнализации	0,0237	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, BDNF, AKT1</i>
GO:0035556	Внутриклеточная передача сигнала	0,0260	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>
GO:0060284	Регуляция развития клеток	0,0260	<i>GSK3β, BDNF, AKT1</i>
GO:1903351	Клеточный ответ на дофамин	0,0262	<i>MAPK1, GSK3β</i>

П р и м е ч а н и е. GO:***** – классификатор в соответствии с принятой классификацией в базе Gene Ontology, FDR – значение уровня значимости с поправкой FDR в отношении аннотированных генов исследованной биологической функции.

Т а б л и ц а 5. Классификация биологических путей по базе данных Reactome

Классификатор	Биологический путь	FDR	Вовлечённые гены
HSA-422475	Аксональное наведение	0,0114	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1</i>
HSA-69278	Клеточный цикл, митотический	0,0103	<i>MAPK1, GSK3β, AKT1</i>
HSA-2262752	Клеточные реакции на стресс	0,0012	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>
HSA-1266738	Биология развития	0,0038	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>
HSA-5663202	Заболевания, связанные с передачей сигнала рецепторами факторов роста и вторичными посредниками	0,00037	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>
HSA-9634638	Эстрогензависимые ядерные события ESR-мембранной сигнализации	5,23e-05	<i>MAPK1, CREB1, AKT1</i>
HSA-212436	Общий путь транскрипции	0,00034	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, BDNF, AKT1</i>
HSA-388396	GPCR сигнализация	0,0116	<i>MAPK1, CREB1, AKT1</i>
HSA-1257604	PIP3 активация сигнализации АКТ	0,00013	<i>MAPK1, GSK3β, CREB1, AKT1</i>

Примечание. HSA-***** – классификатор в соответствии с принятой классификацией в базе Reactome, FDR – значение уровня значимости с поправкой FDR в отношении аннотированных генов исследованной биологической функции, GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком, PIP3 – фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат.

Для анализа характеристик созданной сети была проведена функциональная аннотация генов с использованием дополнительных инструментов в STRING, включая определение биологических процессов и молекулярных функций, в которые могут быть вовлечены исследуемые гены, с применением функционала базы данных Gene Ontology (<https://geneontology.org/>) (табл. 4, 5).

Для получения наиболее значимых результатов были выбраны 5 биологических путей и 5 молекулярных функций с наименьшими значениями поправки на ложноположительные результаты.

Данные аннотации позволяют выявить особенности построенной сети белок-белковых взаимодействий и провести функциональную аннотацию. Данные выбирались исходя из нескольких факторов: уровень FDR, близость к теме исследования патогенеза шизофрении и связанных с ней областей исследования в области проблем нейрогенеза. Основные функции сигнальных протеинкиназ заключаются в поддержании баланса процессов в нервной системе, нейрогенезе, регуляции клеточной дифференцировки и развития клеток, клеточном ответе на цитокиновый стимул и отрицательной регуляции гибели нейронов.

Ассоциированные однонуклеотидные полиморфизмы гена *AKT1* являются функциональными (проявляется более низкими уровнями белка АКТ1), что предполагает нарушение экспрессии и/или процессинга мРНК [35]. Многочисленные литературные данные в отношении изученных нами в данном исследовании полиморфных вариантов гена являются противоречивыми и касаются исследований при шизофрении и биполярном аффективном расстройстве, шизофрении, ассоциаций с клиническими характеристиками, ответом на терапию и развитием побочных эффектов [36, 37, 38, 39]. Наши исследования продемонстриро-

вали отсутствие ассоциаций с антипсихотик-индуцированной поздней дискинезией и возрастом манифестации шизофрении [32, 40].

GSK-3 – это хорошо известная и распространенная протеинкиназа, играющая ключевую роль в нейроразвитии, нейрогенезе, обучении/памяти и гибели нейрональных клеток. Дисфункция GSK-3 наблюдалась при многочисленных нейродегенеративных и психиатрических заболеваниях. Полиморфный вариант rs334558, локализованный в промоторе гена *GSK3β*, также известен как функциональный, поскольку определяет уровень экспрессии *GSK3β*, возможно, путем регуляции связывания фактора транскрипции с промотором. Выявлены ассоциации вышеупомянутого полиморфного варианта гена *GSK3β* с большим депрессивным расстройством [41]. Результаты метаанализа, проведенного S. Liu et al. (2017), доказывают, что функциональный полиморфизм rs334558 ассоциирован с высоким риском депрессивного расстройства, особенно у женщин [42]. Кроме того, данный однонуклеотидный полиморфизм связан с униполярной депрессией, биполярным расстройством, деменцией, нарушением сна, а также с эффектами антидепрессивной терапии и формированием ремиссии [43, 44, 45]. В отношении шизофрении в доступной литературе имеется лишь одна работа, демонстрирующая вклад rs334558 в развитие шизофрении [46].

Полиморфные варианты генов *GSK3β* (rs334558) и *AKT1* (rs3730358, rs1130233), ассоциированные с шизофренией, согласно проведенному нами ранее биоинформатическому анализу, являются eQTL локусами (Expression Quantitative Trait Locus, или локусы количественных признаков экспрессии), обладают значимым регуляторным потенциалом воздействия на другие гены [47].

Одним из механизмов, обуславливающих наличие ассоциации полиморфных вариантов с шизофренией, может являться влияние этих полиморфных вариантов на экспрессию других генов, кодирующих транскрипционные и трансляционные факторы, факторы апоптоза, и метаболизм ксенобиотиков [47]. Анализ eQTL позволяет идентифицировать, какие генетические варианты связаны с изменением экспрессии генов, что может помочь в понимании механизмов развития заболеваний и других сложных фенотипов [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в представленной работе получены новые данные относительно ассоциаций полиморфизмов генов протеинкиназных сигнальных путей с развитием шизофрении. Впервые проведена оценка частот полиморфных вариантов генов, функционально объединенных в интерактивную сеть и регулирующих сигнальный путь – от взаимодействия мозгового нейротрофического фактора с рецепторами клеточной мембраны (через активацию ряда внутриклеточных сигнальных молекул) до ядерного транскрипционного фактора. Наши результаты подтверждают предположение о том, что изменения в передаче сигналов АКТ1-GSK3 β играют важную роль в патогенезе шизофрении, и мы можем рассматривать *AKT1* и *GSK3 β* как потенциальные гены предрасположенности к шизофрении.

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» (сайт проекта <https://rscf.ru/project/23-75-10072>).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол заседания ЛЭКа № 157 от 18 ноября 2022 г. Дело № 157/5.2022).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность главным врачам клиники НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН В.Ф. Лебедевой, Томской областной клинической психиатрической больницы С.М. Андрееву, Кемеровской областной клинической психиатрической больницы В.А. Сорокиной и Омской областной психиатрической клинической больницы им. Н.Н. Солодниковой А.И. Чеперину за помощь в наборе пациентов для исследования и И.В. Пожи-

даеву за методическую помощь в проведении функциональной аннотации генов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с. Shmukler AV. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media, 2017:176 (in Russian).
2. Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А. Биологические и клинико-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 4 (67). С. 19-23. Semke AV, Vetlugina TP, Ivanova SA, Rakhmazova LD, Kornetova EG, Fedorenko OYu, Lobacheva OA. Biological and clinical-social mechanisms of development of endogenous mental diseases. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2011;4(67):19-23 (in Russian).
3. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Лобачева О.А., Семенюк К.А., Бойко А.С., Бохан Н.А. Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход. Томск: ООО «Интегральный переплет», 2018. 174 с. Kornetova EG, Semke AV, Kornetov AN, Ivanova SA, Lobacheva OA, Semenyuk KA, Boiko AS, Bokhan NA. Schizophrenia: biopsychosocial model and constitutional-biological approach. Tomsk: Integrated Casework Ltd, 2018. 174 (in Russian).
4. 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. 2026 Jan;61(1):151-168. <https://doi.org/10.1007/s00127-025-02885-5>. Epub 2025 Apr 8. PMID: 40198332.
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: СО 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. Hakami MA. Molecular signatures and emerging therapeutic targets in schizophrenia: a biomarker-centric perspective in psychiatric disorders. Schizophr Res. 2025; 282:1-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2025.05.026>.
7. 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.
8. Ermakov E, Mednova I, Boiko A, Ivanova S. Neuroinflammation in schizophrenia: An overview of evidence and implications for pathophysiology. J Integr Neurosci. 2025 Jul 25;24(7):27636. <https://doi.org/10.31083/JIN27636>. PMID: 40767005.

9. Фоминова У.Н., Гурина О.И., Шепелева И.И., Попова Т.Н., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами. *Российский психиатрический журнал*. 2018. № 4. С. 64-72. Fominova UN, Gurina OI, Shepeleva II, Popova TN, Kekelidze ZI, Chekhonin VP. Brain-derived neurotrophic factor: structure and interaction with receptors. *Russian Journal of Psychiatry*. 2018;4:64-72 (in Russian).
10. Gulyaeva NV. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*. 2017 82(3):237-242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>. PMID: 28320264.
11. Kesidou E, Mitsoudis N, Damianidou O, Taloumtzis C, Tsakiridou M, Polyzoidou E, Grigoriadou E, Bakirtzis C, Spandou E, Simeonidou C. Neuroplasticity across the autism-schizophrenia continuum. *Biomedicines*. 2025 Nov 2;13(11):2695. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112695>. PMID: 41301788; PMCID: PMC12650127.
12. So MT, Ullah A, Waris A, Alhumaydhi FA. The etiological role of impaired neurogenesis in schizophrenia: Interactions with inflammatory, microbiome and hormonal signaling. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 9;26(19):9814. <https://doi.org/10.3390/ijms26199814>. PMID: 41097077; PMCID: PMC12524466.
13. 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. Mikhaliitskaya 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).
14. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238-258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22407616; PMCID: PMC3310485.
15. Gao L, Zhang Y, Sterling K, Song W. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00279-0>. PMID: 35090576; PMCID: PMC8796548.
16. 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, Mikhaliitskaya 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 (in Russian).
17. Nieto R, Kukuljan M, Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry*. 2013;4:45. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00045>. PMID: 23785335; PMCID: PMC3683823.
18. 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.
19. 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/fpsy.2020.00296>. PMID: 32372985; PMCID: PMC7184244.
20. 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.
21. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 β 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. The role of glycogen synthase kinase-3 β in the pathogenesis of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114(6):93-100 (in Russian).
22. Foltran RB, Diaz SL. BDNF isoforms: a round trip ticket between neurogenesis and serotonin? *J Neurochem*. 2016;138(2):204-221. <https://doi.org/10.1111/jnc.13658>. PMID: 27167299.
23. Barfield ET, Gourley SL. Corrigendum to "Prefrontal cortical trkB, glucocorticoids, and their interactions in stress and developmental contexts" [*Neurosci. Biobehav. Rev*. 95 (2018) 535-558]. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Apr; 99:329. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.02.007>. Erratum for: *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Dec;95:535-558. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.015>. PMID: 30803819.
24. Leal G, Comprido D, Duarte CB. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014;76(PtC):639-656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005>. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23602987.
25. Hers I, Vincent EE, Tavaré JM. Akt signalling in health and disease. *Cell Signal*. 2011 Oct;23(10):1515-27. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.05.004>. PMID: 21620960.
26. Koga Y, Tsurumaki H, Aoki-Saito H, Sato M, Yatomi M, Takehara K, Hisada T. Roles of cyclic amp response element binding activation in the ERK1/2 and p38 MAPK signalling pathway in central nervous system, cardiovascular system, osteoclast differentiation and mucin and cytokine production. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 17;20(6):1346. <https://doi.org/10.3390/ijms20061346>. PMID: 30884895; PMCID: PMC6470985.
27. Sun Y, Liu WZ, Liu T, Feng X, Yang N, Zhou HF. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015;35(6):600-604. <https://doi.org/10.3109/10799893.2015.1030412>. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26096166.

28. 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. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:121-126. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S171423>. PMID: 30050316; PMCID: PMC6055890.
29. Howell KR, Law AJ. Neurodevelopmental concepts of schizophrenia in the genome-wide association era: AKT/mTOR signaling as a pathological mediator of genetic and environmental programming during development. *Schizophr Res.* 2020;217:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.036>. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31522868; PMCID: PMC7065975.
30. Boiko AS, Mikhailitskaya EV, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. Protein kinase expression of the AKT/mTOR signaling pathway in peripheral mononuclear cells of schizophrenia patients: A pilot study. *NeuroSci.* 2025;6(4):116. <https://doi.org/10.3390/neurosci6040116>.
31. Boiko AS, Mednova IA, Mikhailitskaya EV, Paderina DZ, Petkun DA, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. *BDNF* gene polymorphisms and BDNF serum concentration in schizophrenia patients: a pilot study. *Front Psychiatry.* 2025 May 19;16:1556079. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1556079>. PMID: 40458783; PMCID: PMC12127303.
32. 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 нейтропластичности 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).
33. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Давыдов А.А., Дубровская В.В., Семке А.В., Бохан Н.А. Связь суицидального поведения и безнадежности с акатизией у больных шизофренией. *Суицидология.* 2018. Т. 3, № 32. С. 63-70. Kornetova EG, Goncharova AA, Kornetov AN, Davydov AA, Dubrovskaya VV, Semke AV, Bokhan NA. The relationship between suicidal behavior and hopelessness with akathisia in patients with schizophrenia. *Suicidology.* 2018;3(32):63-70. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.18-09-03\(32\)-63-70](https://doi.org/10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-63-70) (in Russian).
34. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001. 238 с. Mosolov SN. Scales of psychometric assessment of schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders. Moscow: Novy Tsvet, 2001:238 (in Russian).
35. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet.* 2004;36(2):131-137. <https://doi.org/10.1038/ng1296>. Epub 2004 Jan 25. PMID: 14745448.
36. Lee KY, Joo EJ, Jeong SH, Kang UG, Roh MS, Kim SH, Song JY, Hwang JY, Kim SG, Lee N, Ahn YM, Kim YS. No association between AKT1 polymorphism and schizophrenia: a case-control study in a Korean population and a meta-analysis. *Neurosci Res.* 2010 Mar;66(3):238-45. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.11.005>. Epub 2009 Nov 28. PMID: 19931325.
37. 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;284:112677. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112677>. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31810747.
38. Terrisse R, Stephan F, Walter M, Lemey C. Predicting the evolution from first-episode psychosis to mood or psychotic disorder: a systematic review of biological markers. *J Affect Disord.* 2025;374:26-38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.01.015>.
39. Chow TJ, Tee SF, Yong HS, Tang PY. Genetic association of TCF4 and AKT1 gene variants with the age at onset of schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2016;73(4):233-240. <https://doi.org/10.1159/000446285>. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27305091.
40. Levchenko A, Vyalova N, Pozhidaev IV, Boiko AS, Osmanova DZ, Fedorenko OY, Semke AV, Bokhan NA, Wilffert B, Loonen AJM, Ivanova SA. No evidence so far of a major role of AKT1 and GSK3B in the pathogenesis of antipsychotic-induced tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol.* 2019 Jan;34(1):e2685. <https://doi.org/10.1002/hup.2685>. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623492.
41. 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-3β 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.
42. Liu S, Wang L, Sun N, Yang C, Liu Z, Li X, Cao X, Xu Y, Zhang K. The gender-specific association of rs334558 in GSK3β with major depressive disorder. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(3):e5928. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005928>. PMID: 28099358; PMCID: PMC5279103.
43. Terao T, Ishii N, Hirakawa H. A specific group of patients with diagnostic conversion from depression to bipolar disorder and finally to dementia as a mental GSK-3 disease: a hypothesis. *Bipolar Disord.* 2020;22(4):356-359. <https://doi.org/10.1111/bdi.12875>. Epub 2020 Jan 5. PMID: 31742842.
44. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OY, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Mar 8;105:110134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110134>. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065217.

45. Costemale-Lacoste JF, Colle R, Martin S, Asmar KE, Loeb E, Feve B, Verstuyft C, Trabado S, Ferreri F, Haffen E, Polosan M, Becquemont L, Corruble E. Glycogen synthase kinase-3 β genetic polymorphisms and insomnia in depressed patients: A prospective study. *J Affect Disord.* 2018 Nov;240:230-236. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.062>. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30081294.
46. Tang H, Shen N, Jin H, Liu D, Miao X, Zhu LQ. GSK-3 β polymorphism discriminates bipolar disorder and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2013 Dec;48(3):404-11. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8414-x>. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23440732.
47. 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. Boiko AS, Paderina DZ, Ivanova SA. 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) (in Russian).
48. 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.
- Поступила в редакцию 28.11.2025
Утверждена к печати 02.03.2026

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. AuthorID 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. AuthorID РИНЦ 973882. SPIN-код РИНЦ 4118-1155. osmanovadiana@mail.ru

Михалицкая Екатерина Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. SPIN-код РИНЦ 3375-2141. ResearcherID AAT-8376-2020. Scopus Author ID 57201483055. ORCID iD 0000-0001-7085-2741. uzen63@mail.ru

Копнов Иван Сергеевич – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; студент ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ORCID iD 0000-0003-2973-8335, kornov98@mail.ru

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., руководитель отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. AuthorID РИНЦ 551536. SPIN-код РИНЦ 6490-8758. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0002-5179-9727. ekornetova@outlook.com

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. AuthorID РИНЦ 133158. SPIN-код РИНЦ 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com

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

UDC 616.895.8:575.174.015.3

For citation: Boiko A.S., Paderina D.Z., Mikhailitskaya E.V., Kopnov I.S., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Polymorphic variants of genes of BDNF-mediated protein kinase signaling pathways in patients with schizophrenia: association analysis and functional annotation of genes. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2026; 1 (130): 5-17. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1\(130\)-5-17](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1(130)-5-17)

Polymorphic variants of genes of BDNF-mediated protein kinase signaling pathways in patients with schizophrenia: association analysis and functional annotation of genes

Boiko A.S.¹, Paderina D.Z.¹, Mikhailitskaya E.V.¹,
Kopnov I.S.^{1, 2}, Kornetova E.G.¹, 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. Many studies examine schizophrenia from the perspective of neurotransmitter system dysfunction and within the framework of the neuroimmune inflammation hypothesis. However, insufficient attention has been paid to the mechanisms of neuroplasticity and signal transduction, which undoubtedly contribute to the pathological process. Polymorphic variants of genes encoding BDNF-mediated protein kinase signaling pathways in patients with schizophrenia may play a role in the development of schizophrenia. **Objective:** to conduct an association analysis of polymorphic variants of the brain-derived neurotrophic factor gene and genes encoding main proteins involved in the regulation of intracellular signaling pathways (*AKT1*, *MAPK*, *GSK3 β* , *CREB1* genes) in patients with schizophrenia and to functionally annotate the genes studied. **Material and Methods.** Genotyping of DNA samples from 433 patients with schizophrenia and 193 healthy individuals of the Russian descent of the Siberian region was carried out for polymorphic variants of the studied genes *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3 β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584) using real-time PCR. To create a network of protein-protein interactions of the studied genes, the STRING online service (<https://string-db.org/>) was used; functional annotation of genes was carried out using the functionality of the Gene Ontology database (<https://geneontology.org/>). **Results.** Significant associations were identified for polymorphic variants of the *GSK3 β* and *AKT1* genes. Patients with schizophrenia exhibited a higher frequency of the AG genotype and a reduced frequency of the GG genotype of the rs334558 polymorphism (*GSK3 β* gene). Associations with schizophrenia were identified for two polymorphic variants of the *AKT1* gene (rs3730358 and rs1130233): a decrease in the frequency of the GG genotype and an increase in the frequency of the AG genotype of the polymorphism rs3730358; the T allele of the polymorphism rs1130233 had a risk effect to schizophrenia, the C allele reduced the risk of developing the disease. Our results confirmed that alterations in the AKT1-GSK3 β signaling pathway play an important role in the pathogenesis of schizophrenia, and we can consider AKT1 and GSK3 β as potential schizophrenia susceptibility genes.

Keywords: schizophrenia, polymorphic variant, BDNF, protein kinase signaling pathways, *GSK3 β* , *AKT1*, *MAPK*, *CREB1*, functional gene annotation.

Received November 28, 2025

Accepted March 02, 2026

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. AuthorID 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. AuthorID RSCI 973882. SPIN-code RSCI 4118-1155. osmanovadiana@mail.ru

Mikhailitskaya Ekaterina V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3375-2141. ResearcherID AAT-8376-2020. Scopus Author ID 57201483055. ORCID iD 0000-0001-7085-2741. uzen63@mail.ru

Kopnov Ivan S., laboratory research assistant, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-2973-8335. kopnov98@mail.ru

Kornetova Elena G., D. Sc. (Medicine), Head of the Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. AuthorID RSCI 551536. SPIN-code RSCI 6490-8758. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0002-5179-9727. ekornetova@outlook.com

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. AuthorID RSCI 133158. SPIN-code RSCI 5776-1365. ivanovaniipz@gmail.com

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