



Бойко А.С.¹ ✉, Пожидаев И.В.¹, Михалицкая Е.В.¹, Падерина Д.З.¹, Вялова Н.М.¹,
Корнетова Е.Г.^{1,2}, Бохан Н.А.^{1,2}, Иванова С.А.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского
национального исследовательского медицинского центра Российской академии
наук, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Роль полиморфных вариантов генов нейропластичности и протеинкиназ в формировании неблагоприятного течения шизофрении

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бойко А.С. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка полученных данных, написание текста; Пожидаев И.В., Михалицкая Е.В., Падерина Д.З., Вялова Н.М. – сбор данных, проведение лабораторных исследований, статистическая обработка полученных данных; Корнетова Е.Г. – набор клинического материала, редактирование статьи; Бохан Н.А. – набор клинического материала, утверждение версии для публикации; Иванова С.А. – концепция исследования, редактирование статьи, утверждение версии для публикации.

Финансирование: исследование поддержано грантом РНФ № 23-75-10072.

Подана: 19.08.2024

Принята: 12.12.2024

Контакты: anastasya-iv@yandex.ru

Резюме

Введение. Шизофрения – хроническое эндогенное психическое расстройство, которое относится к социально значимым заболеваниям в связи с высокой прогредиентностью и тяжестью социальных последствий. Генетическая составляющая может быть одним из механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания и клинической гетерогенности шизофрении.

Цель. Выявить полиморфные варианты генов нейропластичности и протеинкиназ, ассоциированные с неблагоприятным течением шизофрении.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 430 пациентов с шизофренией (F20 согласно МКБ-10). Диагностическая оценка и клиническая квалификация расстройства осуществлялись с применением клинко-психопатологического, клинко-динамического, клинко-катamnестического и психометрического методов. Было проведено генотипирование 10 полиморфизмов 5 генов (*BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584)) методами ПЦР на амплификаторах StepOnePlus Real-Time PCR System и QuantStudio 3D Digital PCR System (Applied Biosystems, США) (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Статистическую обработку данных проводили с использованием ПО SPSS и скриптового языка программирования R 3.6.1 с использованием специальных пакетов.

Результаты. На основании клинических и психометрических данных был выделен и проанализирован неблагоприятный вариант течения шизофрении, который характеризуется ранним дебютом, непрерывным типом течения и стабильной негативной

симптоматикой. В результате проведенного исследования впервые продемонстрировано участие 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.

Заключение. Полученные данные в перспективе можно использовать для разработки технологий ранней диагностики неблагоприятного течения шизофрении и разработки персонализированной терапии данного контингента пациентов.

Ключевые слова: шизофрения, неблагоприятное течение, полиморфизмы генов, протеинкиназные сигнальные пути, мозговой нейротрофический фактор, нейропластичность

Boiko A.¹ ✉, Pozhidaev I.¹, Mikhailitskaya E.¹, Paderina D.¹, Vyalova N.¹, Kornetova E.^{1,2}, Bokhan N.^{1,2}, Ivanova S.^{1,2}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС) of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The Role of Polymorphic Variants of Neuroplasticity Genes and Protein Kinases in the Formation of an Unfavorable Course of Schizophrenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Boiko A. – concept and design of the study, statistical processing of the data, writing the text; Pozhidaev I., Mikhailitskaya E., Paderina D., Vyalova N. – data collection, laboratory research, statistical processing of the data; Kornetova E. – clinical data set, article editing; Bokhan N. – clinical data set, approval of the version for publication; Ivanova S. – concept of the study, article editing, approval of the version for publication.

Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-75-10072.

Submitted: 19.08.2024

Accepted: 12.12.2024

Contacts: anastasya-iv@yandex.ru

Abstract

Introduction. Schizophrenia is a chronic endogenous mental disorder, which is classified as a socially significant disease due to its high prevalence, progression and severity of social consequences. The genetic component may be one of the mechanisms underlying the pathogenesis of the disease and the clinical heterogeneity of schizophrenia.

Purpose. To identify polymorphic variants of genes of neuroplasticity and protein kinases associated with the unfavorable course of schizophrenia.

Materials and methods. The study involved 430 patients with schizophrenia (F20 according to ICD-10). Diagnostic assessment and clinical qualification of the disorder was carried out using clinical-psychopathological, clinical-dynamic, clinical-follow-up and psychometric methods. We genotyped 10 polymorphisms of 5 genes (*BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs 6740584) by PCR using amplifiers StepOnePlus

Real-Time PCR System and QuantStudio 3D Digital PCR System (Applied Biosystems, USA) (Center for Collective Use "Medical Genomics", Tomsk National Research Medical Center). Statistical data processing was carried out using SPSS software and the scripting programming language R 3.6. using special packages.

Results. Based on clinical and psychometric data, an unfavorable variant of the course of schizophrenia was identified and analyzed, which is characterized by an early onset, a continuous type of course and stable negative symptoms. As a result of the study, the participation of polymorphic variants of genes of neuroplasticity and protein kinases (rs8136867 *MAPK*, rs11030104 *BDNF*, rs334558 *GSK3 β* and rs1130233 *AKT1*) in the formation of clinical phenotypes of schizophrenia associated with an unfavorable prognosis of the disease was demonstrated for the first time.

Conclusion. The data obtained, in the future, can be used to develop technologies for early diagnosis of the unfavorable course of schizophrenia and the development of personalized therapy for this group of patients.

Keywords: schizophrenia, unfavorable course, gene polymorphisms, protein kinase signaling pathways, brain-derived neurotrophic factor, neuroplasticity

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения патогенеза шизофрении обусловлена хроническим течением и высоким процентом инвалидизации пациентов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), шизофренией страдают более 24 миллионов человек во всем мире. Манифестация шизофрении часто происходит в позднем подростковом возрасте и у молодых людей до 30 лет. Заболевание характеризуется значимыми нарушениями в восприятии реальности и изменением поведения, такими как стойкие бредовые идеи, галлюцинации, ощущение внешнего влияния и контроля, дезорганизованное мышление, значительная дезорганизация поведения; «негативные симптомы», такие как крайняя бедность речи, сглаженность эмоциональных реакций, неспособность ощущать интерес или удовольствие, социальная аутизация. Кроме того, пациенты часто испытывают устойчивые когнитивные нарушения, затрагивающие память, внимание или навыки решения задач [2].

Ранний дебют заболевания, преобладание негативной симптоматики и непрерывный характер течения заболевания связаны с более высокой степенью прогрессирования шизофрении и неблагоприятным прогнозом заболевания [3, 4].

Несмотря на многолетние исследования шизофрении, этиология и патогенез психического заболевания достаточно не изучены – заболевание имеет мультифакторную природу. В настоящее время генетическая предрасположенность к шизофрении и ее полигенный характер не вызывают сомнений [5–7], в связи с чем особый интерес представляет поиск генетической основы ведущих симптомокомплексов этого заболевания. Были обнаружены гены-кандидаты, которые предположительно вносят вклад в формирование клинических особенностей. Это прежде всего гены, кодирующие белки, участвующие в нейромедиаторных процессах, такие как гены дофаминовых и глутаматных рецепторов и транспортеров [8, 9]. В то же время недостаточное внимание уделяется механизмам нейропластичности. Фундаментальным принципом, лежащим в основе этих механизмов, является пластичность

синаптических связей, которые постоянно разрушаются или воссоздаются, причем баланс этих противоположных процессов во многом зависит от активности нейронов [10]. Нейропластичность, которая способствует устойчивости мозга к стрессовым воздействиям, также делает его уязвимым для экстремальных воздействий. Нарушение нейропластичности может быть одним из механизмов, лежащих в основе когнитивных и неврологических нарушений.

Нейропластичность возникает в результате ряда молекулярных взаимодействий, частично специфичных по отношению к определенным видам ответа. Долговременная пластичность возникает в результате изменений в экспрессии генов и опосредуется сигнальными каскадами, модулируемыми различными молекулярными механизмами, запускаемыми в результате изменения нейрональной активности [10]. В частности, считается, что группа белков, называемых нейротрофинами, представляет собой регуляторные белки нервной ткани, синтезирующиеся в ее клетках и оказывающие значимое влияние на все процессы в нейронах. Одним из членов семейства нейротрофинов является мозговой нейротрофический фактор BDNF, который играет решающую роль в росте дендритов, ветвлении аксонов и формировании синапсов. Они являются мощными молекулярными модуляторами синаптической пластичности.

Нейротрофические факторы регулируют структурную, синаптическую и морфологическую пластичность для модулирования интенсивности и/или количества синаптических связей и нейротрансмиссии [11]. С нарушением нейропластичности связана дисрегуляция внутриклеточных сигнальных путей [12].

В связи с вышесказанным представляет интерес изучение полиморфных вариантов генов, функционально объединенных в интерактивную сеть и регулирующих сигнальный путь от взаимодействия мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с рецепторами клеточной мембраны (через активацию ряда внутриклеточных сигнальных молекул) до ядерного транскрипционного фактора.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить и изучить полиморфные варианты генов нейропластичности и протеинкиназ, ассоциированные с неблагоприятным течением шизофрении.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено комплексное клинико-биологическое обследование 430 пациентов с шизофренией (F20 согласно МКБ-10), находящихся на лечении в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Сибирского государственного медицинского университета, Томской областной клинической психиатрической больницы и Кемеровской областной клинической психиатрической больницы. Исследование проводилось с учетом этических норм и обязательным подписанием информированного согласия всеми участниками в соответствии с протоколом (№ 165 от 18 сентября 2023 г.), одобренным локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Участники исследования могли в любой момент отказаться от участия по любой причине (согласно Хельсинкской декларации) или быть исключенными при наличии определенных условий.

На всех обследуемых пациентов заполняли Базисную карту социодемографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией, где на основании проводимого структурированного клинического интервью выделялась ведущая клиническая картина расстройства. Отбор пациентов проводился сплошным кросс-секциональным методом. При формировании исследуемой группы была учтена этническая принадлежность (русские), а также отсутствие кровного родства между участниками. Оценка тяжести клинико-психопатологической симптоматики проводилась с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) в адаптированной русской версии SCI PANSS [13].

Венозную кровь для исследований забирали утром (с 8:00 до 9:00) натощак в пробирки типа Vacuette с антикоагулянтom (КЗЭДТА). Выделение геномной ДНК проводили с использованием фенол-хлороформного метода. Было проведено генотипирование 10 полиморфизмов 5 генов (мозгового нейротрофического фактора *BDNF* (rs6265, rs11030104), киназы гликогенсинтазы *GSK3 β* (rs13321783, rs6805251, rs334558), серин/треонин-протеинкиназы *AKT1* (rs1130233, rs3730358), митоген-активируемой протеинкиназы *MAPK* (rs8136867, rs3810608) и транскрипционного фактора *CREB1* (rs6740584)) методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus Real-Time PCR System и QuantStudio 3D Digital PCR System (Applied Biosystems, США) (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием ПО SPSS и скриптового языка программирования R 3.6.1. Выбор метода анализа осуществлялся на основании выполнения критериев их применимости. Оценку потенциальных эффектов производили с помощью 95% доверительного интервала и значения отношения шансов (odds ratio (OR)). Для изучения взаимосвязей между носительством полиморфизмов исследуемых генов и клиническими характеристиками использовался метод логистической регрессии, которую проводили с помощью стандартных функций R с поправкой на пол и возраст. Критический уровень значимости составил 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая выборка обследуемых пациентов включала 430 пациентов с шизофренией (206 женщин и 223 мужчины). Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 38 [31; 48] лет, возраст дебюта шизофрении – 23 [19,5; 30] года и длительность заболевания – 13 [6; 21] лет.

После проведения генетических исследований был выполнен регрессионный анализ с клиническими характеристиками в качестве зависимой переменной и полиморфизмами в качестве факторов.

Относительно возраста дебюта шизофрении было следующее распределение пациентов: манифестация психического расстройства до 18 лет выявлена у 53 пациентов; у 356 пациентов шизофрения диагностирована в возрасте от 19 до 40 лет (что считается средним возрастом манифестации); группу с поздним дебютом (старше 40 лет) составил 21 человек. После анализа возраста манифестации в качестве зависимой переменной обозначили ранний возраст (до 18 лет) и поздний возраст (старше 40 лет) и оценили вклад исследуемых полиморфизмов в дебют психического расстройства (табл. 1).

Таблица 1
Значения отношения шансов и 95% доверительных интервалов для предикторов раннего и позднего возраста манифестации
Table 1
Odds ratio and 95% confidence intervals for predictors of early and late age of manifestation of schizophrenia

Полиморфизмы	OR	95% CI	p-value
rs6265.BDNF	1,04	[0,84–1,3]	0,716
rs11030104.BDNF	1,04	[0,88–1,22]	0,675
rs13321783.GSK3β	1,16	[0,98–1,38]	0,093
rs6805251.GSK3β	0,9	[0,75–1,07]	0,233
rs334558.GSK3β	0,87	[0,73–1,05]	0,158
rs1130233.AKT1	0,96	[0,82–1,12]	0,613
rs3730358.AKT1	0,97	[0,81–1,16]	0,733
rs8136867.MAPK	1,17	[1,03–1,32]	0,016*
rs3810608.MAPK	1,1	[0,94–1,29]	0,236
rs6740584.CREB1	1,03	[0,9–1,16]	0,704

Примечание: * уровень статистической значимости менее 0,05.

В результате логистического регрессионного анализа было выявлено, что полиморфизм rs8136867 гена *MAPK* статистически значим относительно возраста манифестации шизофрении.

Психопатологическая оценка пациентов проводилась в соответствии с дихотомической концепцией шизофрении Crow T.J. (позитивной и негативной) [14]. Эта концепция постулирует 2 «патологических аспекта», лежащих в основе шизофрении: позитивный компонент (потенциально чувствительный к антипсихотикам) и негативный компонент (часто прогрессирующий и связанный с дефицитным состоянием и плохим отдаленным исходом).

Оценку тяжести клинических проявлений шизофрении у пациентов осуществляли при помощи шкалы PANSS, согласно которой выделяется ведущий профиль

Таблица 2
Значения отношения шансов и 95% доверительных интервалов для предикторов ведущей симптоматики
Table 2
Odds ratio and 95% confidence intervals for predictors of leading symptoms

Полиморфизмы	OR	95% CI	p-value
rs6265.BDNF	0,92	[0,84–1,02]	0,121
rs11030104.BDNF	0,91	[0,84–1]	0,049*
rs13321783.GSK3β	0,93	[0,86–1]	0,051
rs6805251.GSK3β	1,07	[1–1,16]	0,063
rs334558.GSK3β	1,08	[1–1,17]	0,042*
rs1130233.AKT1	0,97	[0,9–1,04]	0,378
rs3730358.AKT1	1,04	[0,95–1,15]	0,365
rs8136867.MAPK	1,01	[0,94–1,09]	0,77
rs3810608.MAPK	1,05	[0,97–1,15]	0,233
rs6740584.CREB1	1,02	[0,95–1,09]	0,604

Примечание: * уровень статистической значимости менее 0,05.

Таблица 3
Значения отношения шансов и 95% доверительных интервалов для предикторов типа течения шизофрении
Table 3
Odds ratio and 95% confidence intervals for predictors of the type of course of schizophrenia

Полиморфизмы	OR	95% CI	p-value
rs6265.BDNF	1,04	[0,93–1,16]	0,495
rs11030104.BDNF	1,02	[0,92–1,12]	0,751
rs13321783.GSK3 β	0,95	[0,88–1,03]	0,256
rs6805251.GSK3 β	1,04	[0,96–1,13]	0,38
rs334558.GSK3 β	1,06	[0,97–1,15]	0,216
rs1130233.AKT1	1,09	[1–1,18]	0,039*
rs3730358.AKT1	0,92	[0,83–1,02]	0,102
rs8136867.MAPK	0,99	[0,92–1,08]	0,88
rs3810608.MAPK	1,04	[0,95–1,14]	0,408
rs6740584.CREB1	1	[0,92–1,07]	0,899

Примечание: * уровень статистической значимости менее 0,05.

симптоматики: 227 пациентов с преобладанием негативной симптоматики и 203 пациента с преобладанием позитивной симптоматики. Был проведен анализ вклада изучаемых полиморфизмов генов в клинические проявления шизофрении.

Анализ полученных результатов показал, что полиморфизмы rs11030104 (ген *BDNF*) и rs334558 (ген *GSK3 β*) значимо вносят вклад в определение профиля ведущей симптоматики (табл. 2).

Непрерывный тип течения был выявлен у 204 пациентов, в то время как эпизодический тип течения был характерен для 153 пациентов. Полиморфизм rs1130233 гена *AKT1* значимо вносит вклад в развитие непрерывного типа течения (табл. 3).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Шизофрения – гетерогенное психическое расстройство, компенсация которого во многом зависит от ряда диагностических симптомов, которые известны как факторы плохого прогноза. Ранний дебют, стойкая негативная симптоматика и непрерывный характер течения заболевания связаны с высоким прогрессированием шизофрении.

Эффекты мозгового нейротрофического фактора связаны с активацией нескольких протеинкиназных сигнальных путей, а также *BDNF* может влиять на работу синапсов через передачу сигналов *mTOR*, которая регулирует локальный синтез белка и обеспечивает синаптическую пластичность [12]. Гены, кодирующие *BDNF* и связанные с ним киназы, зачастую являются как генетическими, так и фармакогенетическими маркерами в персонализированной психиатрии и позволяют прогнозировать клинические варианты течения шизофрении, объективно оценивать ответ на фармакотерапию и риск развития побочных эффектов [15, 16]. Наиболее изучаемым полиморфизмом гена *BDNF* является полиморфный вариант rs6265. Это миссенс-мутация, в результате однонуклеотидной замены (G196A) меняется аминокислотная структура белка с заменой в 66-м положении валина на метионин (Val66Met). Данная замена приводит к значительному изменению

функции BDNF. Многочисленными исследованиями доказана роль этой мутации при депрессивных расстройствах и развитии когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией [17–19]. При этом в отношении предрасположенности к шизофрении и ассоциаций с клиническими эндофенотипами литературные данные весьма противоречивы. В одном из последних метаанализов на основе данных 25 исследований «случай – контроль», включающих 8384 пациента с шизофренией и 8821 здоровое лицо, была проанализирована взаимосвязь полиморфизма rs6265 и шизофрении и выявлено, что экзонный полиморфизм rs6265 не повышает восприимчивость к этому заболеванию [20]. В нашем исследовании не было выявлено значимых ассоциаций с формированием клиническими гетерогенными эндофенотипами шизофрении.

Представляет интерес исследование, в котором, аналогично нашему, проведено изучение влияния генетических вариантов генов, связанных с нейропластичностью, а именно: сигнальный путь BDNF-TrkB, нижестоящие киназы Akt, ERK и путь mTOR, но при другой психической патологии – у пациентов с депрессивными расстройствами в контексте ответа на антидепрессивную терапию [21]. Полученные ассоциативные результаты позволили предположить, что гены *BDNF* и *SYN1* могут играть роль в развитии терапевтически резистентной депрессии, тогда как *MAPK1* и *GSK3B* могут быть связаны с рецидивом депрессивного расстройства. Полиморфные варианты этих генов потенциально могут быть включены в прогностические модели ответа на антидепрессанты.

Все значимые полиморфизмы, выявленные в настоящем исследовании, являются функциональными, приводят к измененной экспрессии генов и/или нарушениям структуры, количества и функций кодируемых белков и могут способствовать формированию определенных клинических фенотипов психических расстройств [22, 23].

Так, в метаанализе Tang H. с соавторами [24] сообщается, что неактивный полиморфный вариант rs334558 гена *GSK3B* может способствовать развитию шизофрении, а не биполярного расстройства и данные генетические особенности можно использовать для дифференциальной диагностики этих 2 психических заболеваний. Полиморфизм rs1130233 гена *AKT1* предлагается включать в алгоритмы машинного обучения для прогнозирования функциональных исходов шизофрении с использованием молекулярных биомаркеров [25]. В отношении rs8136867 гена *MAPK1* в литературе отсутствуют данные об ассоциациях с шизофренией. Однако имеются данные, что он связан с патогенезом биполярного расстройства и развитием ремиссии у пациентов с депрессивными расстройствами [26, 27]. Полученные результаты могут быть использованы как предикторы неблагоприятного течения шизофрении и общего преобладания негативной симптоматики, что является вкладом в прецизионную медицину. Тем не менее выявленные связи еще требуют более глубокого изучения в более крупных когортах и других популяциях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования впервые была выявлена роль полиморфизмов генов нейропластичности и протеинкиназ в формировании клинических фенотипов шизофрении, связанных с неблагоприятным течением заболевания. Полученные данные в перспективе можно использовать для разработки технологий

ранней диагностики неблагоприятного прогноза шизофрении и персонализированной терапии данного контингента пациентов.

■ ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования был кросс-секциональным, поэтому попытки выявить симптомы наихудшего события в течение жизни пациентов были невозможны. Симптомы оценивались во время диагностического интервью и, следовательно, могли отражать эффект лечения, поскольку обследуемые пациенты получали фармакологическое лечение антипсихотическими препаратами; таким образом, мы не можем отличить связь генотипа с основным профилем симптомов от его связи с ответом на лечение. Для преодоления этого ограничения потребуются лонгитюдные исследования пациентов, первоначально не принимавших лекарства. Тот факт, что в исследование были включены только европеоиды, ограничивает исследование с точки зрения обобщения, хотя мы пытались добиться этнической однородности выборки.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cheng Y., Fang Y., Zheng J., et al. The burden of depression, anxiety and schizophrenia among the older population in ageing and aged countries: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Gen Psychiatr.* 2024;37(1):e101078. doi: 10.1136/gpsych-2023-101078
- Coyle J.T. Schizophrenia: Basic and Clinical. *Adv Neurobiol.* 2017;15:255–280. doi: 10.1007/978-3-319-57193-5_9
- Bokhan N.A., Selivanov G.Yu., Lavrova U.A., et al. Clinical typology of negative (deficit) symptoms in patients with paranoid schizophrenia dependent on synthetic cannabinoids (spice). *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology.* 2019;4(105):34–44. doi: 10.26617/1810-3111-2019-4(105)-34-44. (in Russian)
- Agranovsky M.L., Dolimova M.A., Abdurakhmonova M.A., et al. The nature of the onset of the disease as an early predictor of the prognosis of patients with recurrent schizophrenia. *Re-Health Journal.* 2020;1(5):31–35. doi: 10.24411/2181-0443/2020-10009. (in Russian)
- Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A., et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry.* 2019;24(8):1099–1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z
- Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet.* 2020;30(1):1–9. doi: 10.1097/YPG.0000000000000245
- Golimbet V.E., Klyushnik T.P. Molecular genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(10):66–71. doi: 10.17116/jnevro202212210166. (in Russian)
- Poltavskaya E.G., Kornetova E.G., Freidin M.B., et al. The role of glutamatergic gene polymorphisms in the clinical phenotypes of schizophrenia. *Genes (Basel).* 2023;14(3):575. doi: 10.3390/genes14030575
- Poltavskaya E.G., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., et al. Study of early onset schizophrenia: associations of *GRIN2A* and *GRIN2B* polymorphisms. *Life (Basel).* 2021;11(10):997. doi: 10.3390/life11100997
- Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(3):237–242. doi: 10.1134/S0006297917030014
- Isayeva U., Manchia M., Collu R., et al. Symptomatic remission and recovery in major psychosis: Is there a role for BDNF? A secondary analysis of the LABSP cohort data. *Schizophr Res.* 2024;266:197–204. doi: 10.1016/j.schres.2024.02.019
- Mihalickaya E.V., Levchuk L.A. () Brain neuroplasticity: brain-derived neurotrophic factor and protein kinase signaling pathways (literature review). *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology.* 2022;3(116):44–53. doi: 10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53. (in Russian)
- Mosolov S.N. *Psychometric rating scales for schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders.* Moscow: Moscow printing house; 2001. (in Russian)
- Crow T.J. The Two-syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophrenia Bulletin.* 1985;11(3):471–488. doi: 10.1093/schbul/11.3.471
- Sosin D.N., Ivashchenko D.V., Otmakhov A.P., et al. Associations of *DRD2*, *DRD3*, *TR2A* and *BDNF* genes' polymorphisms with cognitive impairment in treatment resistant schizophrenia. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2019;21(1):4–10. (in Russian)
- Han M., Deng C. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2020;726:133870. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.015
- Zhang C., Gu X., Wang Q., et al. Association of Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene with cognitive impairment and clinical symptoms in first episode schizophrenia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2017;34(4):592–596. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.04.027
- Losenkov I.S., Mulder N.J.V., Levchuk L.A., et al. Association Between *BDNF* Gene Variant Rs6265 and the Severity of Depression in Antidepressant Treatment-Free Depressed Patients. *Front Psychiatry.* 2020;11:38. doi: 10.3389/fpsy.2020.00038
- Nikolac P.M., Gredicak M., Sagud M., et al. The association of brain-derived neurotrophic factor with the diagnosis and treatment response in depression. *Expert Rev Mol Diagn.* 2023;23(4):283–296. doi: 10.1080/14737159.2023.2200937
- Vajagathali M., Ramakrishnan V. Genetic predisposition of *BDNF* (rs6265) gene is susceptible to Schizophrenia: A prospective study and updated meta-analysis. *Neurologia (Engl Ed).* 2024;39(4):361–371. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.03.001

21. Santos M., Lima L., Carvalho S., et al. The Impact of *BDNF*, *NTRK2*, *NGFR*, *CREB1*, *GSK3B*, *AKT*, *MAPK1*, *MTOR*, *PTEN*, *ARC*, and *SYN1* Genetic Polymorphisms in Antidepressant Treatment Response Phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6758. doi: 10.3390/ijms24076758
22. Devlin P., Cao X., Stanfill A.G. Genotype-expression interactions for *BDNF* across human brain regions. *BMC Genomics.* 2021;22(1):207. doi: 10.1186/s12864-021-07525-1
23. Bibi I., Hanif F., Amir Q., et al. Impact of Brain derived Neurotrophic factor gene polymorphism on its peripheral levels in schizophrenic patients. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(1, Supple-2):S19–S24. doi: 10.47391/JPMA-DUHS-S05
24. Tang H., Shen N., Jin H., et al. *GSK-3β* polymorphism discriminates bipolar disorder and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2013;48(3):404–11. doi: 10.1007/s12035-013-8414-x
25. Lin E., Lin C.H., Lane H.Y. Prediction of functional outcomes of schizophrenia with genetic biomarkers using a bagging ensemble machine learning method with feature selection. *Sci Rep.* 2021;11(1):10179. doi: 10.1038/s41598-021-89540-6
26. Calati R., Crisafulli C., Balestri M., et al. Evaluation of the role of *MAPK1* and *CREB1* polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;44:271–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.005
27. Calabrò M., Mandelli L., Crisafulli C., et al. Genes Involved in Neurodevelopment, Neuroplasticity, and Bipolar Disorder: *CACNA1C*, *CHRNA1*, and *MAPK1*. *Neuropsychobiology.* 2016;74(3):159–168. doi: 10.1159/000468543