

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 575.113.2

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-1-76-86>

Поступило в редакцию 18.01.2021

Received 18.01.2021

**А. С. Кондратенко¹, Н. Г. Даниленко¹, И. М. Голоенко¹, О. А. Скугаревский^{2,3},
В. Марше^{4,5}, Д. Л. Кеннеди^{4,5}, член-корреспондент О. Г. Давыденко¹**

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Республика Беларусь

⁴Центр психического здоровья, Торонто, Канада

⁵Торонто университет, Торонто, Канада

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *COMT*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR*, *MIR137*, *DNMT3B* С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ШИЗОФРЕНИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И В СОСТОЯНИИ РЕМИССИИ

Аннотация. По современным представлениям, пациент, страдающий шизофренией, является, как правило, носителем одной или нескольких редких аллелей с высоким эффектом и ряда распространенных аллелей с малыми эффектами. Совместное действие генетических факторов реализуется определенными нейробиологическими путями, которые порождают спектр нейрофизиологических нарушений, наблюдаемых при шизофрении. В ходе исследования была проанализирована связь полиморфных сайтов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133, *DNMT3B* rs2424913, *COMT* rs4680 с риском возникновения шизофрении среди белорусов, степенью выраженности симптомов по шкале PANSS в остром периоде и в фазе ремиссии, когнитивными нарушениями и динамикой изменения симптоматической картины пациентов с шизофренией в период поддерживающей терапии антипсихотиками. Согласно полученным результатам, генотип A/ACOMT rs4680 ($p = 0,008$) и генотип C/C *MTHFR* rs1801133 ($p = 0,02$) являются факторами риска развития шизофрении среди мужчин белорусской популяции. Выявлены множественные связи исследуемых локусов с различными видами симптомов и когнитивными параметрами. Т-аллель *MTHFR* rs1801133 связан с риском формирования психотических симптомов ($p = 0,02$). Сочетание генотипа C/C (*DNMT3B* rs2424913) и G-аллеля (*COMT* rs4680) связано со значимыми различиями в уровне негативных симптомов между пациентами мужского и женского пола ($p = 0,00009$). Наиболее выражена связь локуса *COMT* rs4680 ($p < 0,05$) и комбинации локусов *COMT* rs4680 + *DRD2/ANKK1* rs1800497 ($p = 0,005$) с когнитивными параметрами (оценка по Висконсинскому тесту сортировки карточек – ВТСК), а также комбинации локусов *MTHFR* rs1801133 + *DNMT3B* rs2424913 ($p = 0,006$) с параметром теста Струпа. Также обнаружено, что пациенты с G-аллелем *MIR137* rs1625579 демонстрируют более благоприятную динамику изменения негативной симптоматики ($F = 2,2$, $p = 0,03$) в сравнении с Т/Т-гомозиготами. Обнаружены достоверные различия в траектории изменения негативной ($F = 2,2$, $p = 0,03$) и общей психопатологической симптоматики ($F = 4,3$, $p = 0,0001$) в период терапии между пациентами мужского и женского пола в зависимости от количества минорных аллелей по исследуемым полиморфным вариантам.

Ключевые слова: шизофрения, полиморфные аллели генов *MIR137*, *DNMT3B*, *MTHFR*, *COMT*, *DRD2/ANKK1*, PANSS, фаза ремиссии, острая фаза, когнитивное функционирование, поддерживающая антипсихотическая терапия

Для цитирования. Связь полиморфизма генов *COMT*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR*, *MIR137*, *DNMT3B* с клиническими проявлениями шизофрении в остром периоде и в состоянии ремиссии / А. С. Кондратенко [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 1. – С. 76–86. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-1-76-86>

**Hanna S. Kandratsenka¹, Nina G. Danilenko¹, Innesa M. Haylaenka¹, Oleg M. Skugarevsky^{2,3}, Victoria Marshe^{4,5},
James L. Kennedy^{4,5}, Corresponding Member Oleg G. Davydenko¹**

¹Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

⁴Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

⁵University of Toronto, Toronto, Canada

ASSOCIATION OF *COMT*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR*, *MIR 137*, *DNMT3B* POLYMORPHISMS WITH THE CLINICAL FEATURES OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS IN ACUTE STAGE AND REMISSION

Abstract. Updated view of genetic features of schizophrenia based on rare SNPs/CNVs with a huge influence on a disease and common SNPs with a small effect of each allele is presented. Altogether these genetic factors are acting to create neuropathophysiological disturbances observed in schizophrenia. Association of five polymorphisms *MIR137* rs1625579,

DRD2/ANKK1 rs1800497, *MTHFR* rs1801133, *DNMT3B* rs2424913, *COMT* rs4680 with the risk of schizophrenia in the Belarusian population, the level of symptoms of schizophrenia patients assessed by PANSS in the acute stage and remission, cognitive impairments, and treatment trajectory of schizophrenia patients during antipsychotic treatment were analyzed. The A/A-genotype of *COMT* rs4680 ($p = 0.008$) and the C/C-genotype of *MTHFR* rs1801133 ($p = 0.02$) are associated with the risk of schizophrenia among Belarusians. The T-allele of *MTHFR* rs1801133 is a risk factor of positive symptoms ($p = 0.02$). Combining the C/C-genotype (*DNMT3B* rs2424913) and the G-allele (*COMT* rs4680) is associated with a significant difference in negative symptoms level between men and women. The polymorphism of *COMT* rs4680 ($p < 0.05$) and the combination of *COMT* rs4680 + *DRD2/ANKK1* rs1800497 ($p = 0.005$) as well as *MTHFR* rs1801133 + *DNMT3B* rs2424913 ($p = 0.006$) are related to the cognitive parameters measured by the WCST and Stroop test respectively. Schizophrenia patients who are the G-allele carriers of *MIR137* rs1625579 demonstrated a more favorable negative symptom trajectory in comparison to T/T-homozygotes ($F = 2.2, p = 0.03$). The trajectory of negative symptoms ($F = 2.2, p = 0.03$) and general psychopathological symptoms ($F = 4.3, p = 0.0001$) is different between men and women under antipsychotic treatment. These differences are associated with a minor amount of alleles of *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 polymorphic sites.

Keywords: schizophrenia, *MIR137*, *DNMT3B*, *MTHFR*, *COMT*, *DRD2/ANKK1*, PANSS, acute stage, remission, cognitive functioning, maintaining antipsychotic treatment

For citation. Kandratsenka H. S., Danilenko N. G., Haylaenka I. M., Skugarevsky O. M., Marshe V., Kennedy J. L., Davydenko O. G. Association of *COMT*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR*, *MIR 137*, *DNMT3B* polymorphisms with the clinical features of schizophrenia patients in acute stage and remission. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 1, pp. 76–86 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2021-65-1-76-86>

Введение. Шизофрения – наиболее распространенное психическое заболевание среди эндогенных психозов, поражающее около 1 % населения планеты. Заболевание характеризуется хроническим течением с частыми обострениями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации (до 40 % больных шизофренией) [1].

Существует целый ряд гипотез механизмов патогенеза и наследования данного заболевания. Одной из наиболее признанных и широко исследуемых гипотез шизофрении является дофаминэргическая [2]. Повышение уровня дофамина в нигростриарном и мезолимбическом путях и снижение его уровня в префронтальной коре могут являться одним из ключевых звеньев патогенеза шизофрении [3]. Продукты генов *DRD2* и *COMT* относятся к важнейшим компонентам дофаминовой системы. Так, ген *DRD2*, детерминирующий синтез рецептора дофамина D2, по праву может считаться самым широко исследуемым геном-кандидатом шизофрении [4]. Особый интерес связан с рецепторами дофамина *DRD2*, поскольку они являются мишенью для всех известных на данный момент антипсихотических препаратов [5]. Не менее значимым для работы дофаминовой системы является фермент *COMT* (катехол-О-метилтрансфераза), принимающий участие в катаболизме дофамина и в целом катехоловых субстратов [6]. По данным мета-анализов и отдельных исследований, локус хромосомы, в котором локализуется ген *COMT* (22q11.21), выступает регионом, строго ассоциированным с шизофренией [5; 7; 8].

Шизофрения относится к мультифакториальным заболеваниям со значимым влиянием не только наследственной составляющей, но и факторов окружающей среды на ее этиологию. Эпигенетические молекулярные механизмы являются тем инструментом, посредством которого реализуется действие окружающей среды на биологическом уровне. Продукты генов *DNMT3B*, *MTHFR* и *MIR137* напрямую связаны с эпигенетическими процессами клетки. Фермент *DNMT3b* осуществляет основную закладку паттернов метилирования в период эмбриогенеза, оказывая тем самым влияние на уровень экспрессии генома [9]. Фермент *MTHFR* регулирует уровень образования SAM (S-аденозилметионина), который является основным поставщиком CH_3 -групп для метилирования ДНК, РНК и белков [10]. Согласно результатам крупномасштабного GWAS исследования (36989 пациентов и 113075 здоровых людей), опубликованного в 2014 г., ген *MIR137* был включен в перечень 108 локусов, строго ассоциированных с шизофренией [11]. Предполагается, что продукт исследуемого гена, miR-137, вовлечен в патофизиологические процессы шизофрении посредством участия в синаптогенезе, нейрогенезе во взрослом возрасте, нейротрансмиссии, синаптической пластичности и процессах развития нервной системы [12–14].

Исследование полиморфизма ключевых генов, регулирующих работу дофаминовой нейромедиаторной системы (*DRD2* и *COMT*) и ряда эпигенетических процессов (*DNMT3B*, *MTHFR* и *MIR137*) проведено в контексте их связи с риском развития шизофрении в белорусской популя-

ции, симптоматическими и когнитивными изменениями у пациентов с шизофренией, особенно с динамикой их проявления у мужчин и женщин, а также с динамикой изменения симптоматической картины пациентов в период терапии антипсихотиками. Полученные данные помогут выявить некоторые генетические основы клинического проявления шизофрении у мужчин и женщин, что, в конечном счете, поможет улучшить терапевтические подходы в лечении шизофрении.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования были проанализированы три основные группы: пациенты с шизофренией, контрольная выборка фенотипически здоровых людей, проживающих на территории Беларуси, а также 120 пациентов с шизофренией, являющихся гражданами США, данные по которым были исследованы в Центре Психического Здоровья (Center Addiction and Mental Health) в г. Торонто, Канада. Формирование выборки пациентов из Беларуси и сбор биологического материала осуществлялся сотрудниками РНПЦ психического здоровья. Данная группа состояла из 151 пациента, проходившего курс лечения в РНПЦ психического здоровья с установленным диагнозом «шизофрения» согласно критериям МКБ-10. Участие пациентов в исследовании одобрено этической комиссией при РНПЦ психического здоровья, все обследуемые дали соответствующее письменное информированное согласие. Группа контроля (558 чел., пол муж. – 61,1 %) состояла из условно психически здоровых индивидов, т. е. лиц, не имеющих официально установленного психиатрического диагноза и не обращавшихся когда-либо за помощью в учреждения здравоохранения, относящиеся к сфере оказания психиатрической помощи. Популяционная группа коренных жителей Беларуси включила 303 человека мужского пола ($M = 23,8 \pm 3,4$) из 18 городов Беларуси (Мир, Слуцк, Червень, Климовичи, Кричев, Славгород, Чечерск, Кобрин, Лунинец, Береза, Лельчицы, Житковичи, Мозырь, Новогрудок, Ивье, Волковыск, Городок, Ула).

Клинико-диагностические методы. В ходе клинического обследования степень выраженности симптомов заболевания у пациентов с шизофренией была оценена с использованием международной психометрической шкалы PANSS. С целью исследования некоторых аспектов когнитивного функционирования пациентам из Беларуси было предложено пройти два нейрокогнитивных теста: Висконсинский тест сортировки карточек (ВТСК или WCST) и тест Струпа.

Оценка динамики симптоматической картины пациентов из США проводилась в течение 18 месяцев (в 8 этапов, включая начальный этап оценки исходного состояния пациентов) со средним интервалом между каждым этапом в 10 недель. Данные пациенты характеризовались стабильной симптоматической картиной на момент начала исследования (фаза ремиссии).

Молекулярно-генетические методы. Анализ исследуемых локусов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133, *DNMT3B* rs2424913, *COMT* rs4680 среди пациентов с шизофренией и в контрольных группах проводился с использованием молекулярно-генетических методов: ПЦР-ПДРФ и ПЦР-РВ с использованием зондов TaqMan. Данные о генотипах локусов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 пациентов с шизофренией из США были получены с использованием биочипа IlluminaOmni 2.5 Array.

Статистические методы. Весь статистический анализ проводился с использованием языка R в программной среде Rv.4.3.2 и программного пакета SPSS Statistics 22.0 (IBM SPSS Statistics, США).

Результаты и их обсуждение. *Связь полиморфизмов MIR137 rs1625579, COMT rs4680, DRD2/ANKK1 rs1800497, MTHFR rs1801133 и DNMT3B rs2424913 с риском развития шизофрении в белорусской популяции.* Статистическую значимость различий между группами пациентов и контроля анализировали с помощью теста χ^2 (с поправкой Йейтса) или двустороннего точного критерия Фишера. Статистически значимый рост риска между вышеобозначенными локусами и развитием шизофрении оценивался с использованием показателя отношения шансов (доминантная, регрессионная модели). Равновесие Харди–Вайнберга соблюдается для всех исследуемых групп.

Анализ данных обнаружил связь полиморфизмов *COMT* rs4680 и *MTHFR* rs1801133 с риском развития шизофрении.

Среди мужчин обнаружено достоверное увеличение ($p = 0,008$; OR 2,06; 95 % CI (1,19–3,56)) носителей А/А-генотипа в группе пациентов – 39,1 % по отношению к контрольной группе –

23,8 %, а среди женщин наблюдается тенденция к увеличению носителей генотипа G/G среди лиц женского пола, страдающих шизофренией, – 31,7 %, по отношению к контрольной группе – 20,8 % ($p = 0,05$; OR 1,77; 95 % CI (0,99–3,19)). Следует отметить, что, в то время как среди здоровых мужчин и женщин различий в частотах генотипов локуса не наблюдается, пациенты с шизофренией демонстрируют достоверные различия по полу ($p = 0,045$). Генотип G/G в 1,8 раз чаще встречается у женщин, страдающих шизофренией (31,7 %), по отношению к мужчинам (17,4 %), и наоборот A/A генотип в 1,7 раз чаще встречается среди мужчин (39,1 %) с шизофренией, чем у женщин (23,2 %).

Анализ локуса *MTHFR* rs1801133 выявил значимое увеличение частоты носителей C/C-генотипа ($p = 0,02$; OR 1,89; 95 % CI (1,11–3,20)) среди мужчин с шизофренией (60,9 %) по сравнению со здоровыми мужчинами контрольной группы (45,2 %).

Таким образом, анализ пяти полиморфных вариантов выявил связь с риском шизофрении в белорусской популяции только для полиморфных локусов – *COMT* rs4680 (A/A-генотип риска для мужчин, G/G-генотип риска для женщин) и *MTHFR* rs1801133 (C/C-генотип риска для мужчин). Следует отметить, что полиморфизм *COMT* rs4680 может рассматриваться в качестве генетической детерминанты полового диморфизма шизофрении среди белорусов.

Связь полиморфных сайтов генов *MIR137*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR* с динамикой лечения антипсихотическими препаратами пациентов с шизофренией. В ходе исследования был проведен анализ всех возможных ассоциаций единичных локусов указанных генов с динамикой изменения негативной, позитивной и общей психопатологической симптоматики в период поддерживающей терапии. Статистический анализ проводился с использованием обобщенной оценочной модели со смешанными эффектами (linear mixed effects model with a random intercept – lme). Результаты анализа выявили связь только одного локуса *MIR137* rs1625579 с динамикой изменения негативной симптоматики среди пациентов мужского пола.

Согласно рис. 1 пациенты мужского пола, являющиеся носителями G-аллеля по локусу *MIR137* rs1625579, демонстрировали более высокие уровни негативной симптоматики в начале исследования по сравнению с гомозиготами T/T. Однако именно среди носителей T/G и G/G генотипов наблюдается более благоприятная динамика изменения негативной симптоматики – уровень негативных симптомов снизился более значительно по отношению к исходным показателям ($F = 2,2$, $p = 0,03$). На первом этапе лечения (промежуток между BL и этапом № 2) как среди па-

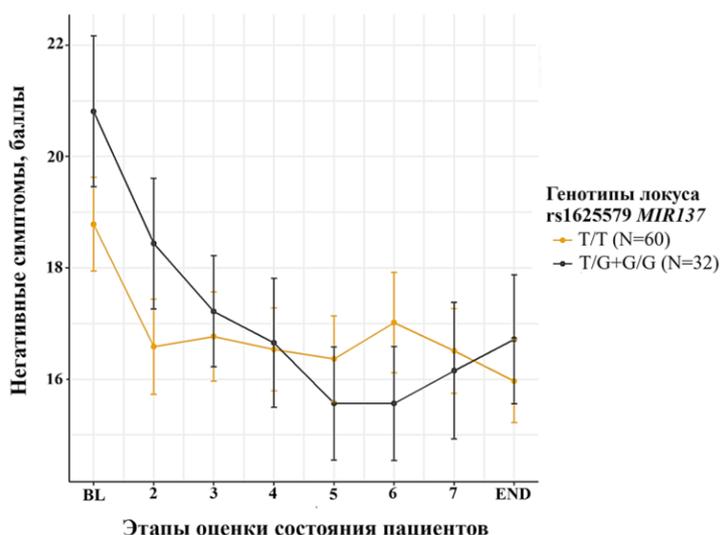


Рис. 1. График динамики изменения негативной симптоматики в соответствии с генотипами локуса *MIR137* rs1625579 среди пациентов мужского пола в период поддерживающей терапии антипсихотиками: BL, End, 2–7 – этапы оценки уровня симптомов (средний интервал между всеми этапами составил 10 недель)

Fig. 1. Treatment trajectories of negative symptoms for male schizophrenia patients according to their genotypes of *MIR137* rs1625579 polymorphism: BL, End, 2–7 – stages of assessing the level of symptoms (the average interval between all stages was 10 weeks)

циентов с Т/Т генотипом, так и среди носителей G аллеля наблюдалась схожая картина изменения уровня негативных симптомов (обе группы снизили показатели в среднем на 2,5 балла). Однако на последующих этапах наблюдаются значимые различия между группами: носители Т/Т генотипа демонстрируют относительную стабильность уровня симптомов с небольшими пиками увеличения и снижения симптоматики на протяжении всего курса терапии, в то время как пациенты, несущие G-аллель в гомо- или гетерозиготном состоянии, демонстрируют интенсивное снижение симптоматики вплоть до 5–6 этапа с последующим увеличением уровня негативных симптомов к концу лечения.

Согласно полученным результатам, динамика изменения уровня негативных симптомов среди пациентов мужского пола с генотипом Т/Т по локусу *MIR137* rs1625579 отличается от таковой среди носителей G-аллеля, что свидетельствует о связи локуса с механизмами ответа на лечение антипсихотическими препаратами. Таким образом, наличие среди пациентов мужского пола G-аллеля локуса *MIR137* rs1625579 дает преимущества – более благоприятную динамику изменения негативной симптоматики в период поддерживающей терапии атипичными антипсихотиками.

Следующим этапом исследования явился анализ связи суммарного количества минорных аллелей исследуемых локусов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 с динамикой течения позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов. Все пациенты были сгруппированы в 4 подгруппы: пациенты мужского и женского пола с количеством минорных аллелей до одного ($n_{\text{муж}0-1} = 50$ чел., $n_{\text{жен}0-1} = 15$ чел.) и пациенты мужского и женского пола с количеством минорных аллелей от двух и более ($n_{\text{муж}2-4} = 42$ чел., $n_{\text{жен}2-4} = 12$ чел.).

В целом анализ всех подгрупп показал, что самые низкие показатели (самая благоприятная картина) на протяжении всего периода лечения (включая начало терапии) для всех типов симптомов по шкале PANSS наблюдаются среди пациентов женского пола с количеством минорных аллелей 0–1 (рис. 2).

Следует также отметить, что пациенты, несущие 0–1 минорный аллель, демонстрируют большие различия (баллы шкалы PANSS) в уровне проявления негативных и позитивных симптомов между мужчинами и женщинами по сравнению с носителями двух и более минорных аллелей при сопоставимых количествах человек в подгруппах ($n_{\text{муж}0-1} = 50$ чел., $n_{\text{жен}0-1} = 15$ чел., $n_{\text{муж}2-4} = 42$ чел., $n_{\text{жен}2-4} = 12$ чел.; рис. 2). Так, пациенты женского пола с количеством минорных аллелей 0–1 демонстрировали достоверно более низкие показатели средних значений негативных ($p_{\text{BL}} = 0,002$; $p_2 = 0,03$; $p_3 = 0,009$; $p_4 = 0,03$; $p_5 = 0,19$; $p_6 = 0,15$; $p_7 = 0,1$; $p_{\text{end}} = 0,005$) и позитивных ($p_{\text{BL}} = 0,23$; $p_2 = 0,05$; $p_3 = 0,02$; $p_4 = 0,01$; $p_5 = 0,04$; $p_6 = 0,21$; $p_7 = 0,002$; $p_{\text{end}} = 0,06$; для анализа использовался тест Вилкоксона) симптомов на подавляющем большинстве этапов лечения по сравнению с пациентами мужского пола, чего не наблюдается среди носителей двух и более минорных аллелей.

При сравнительном анализе мужчин и женщин без деления на подгруппы по количеству минорных аллелей была обнаружена связь гендерного фактора и генетических локусов с негативными ($F = 2,2$, $p = 0,03$) и общими психопатологическими симптомами ($F = 4,3$, $p = 0,0001$). При детальном рассмотрении выявленной связи обнаружено, что пациенты мужского пола с количеством минорных аллелей от двух и более демонстрируют более значимое ($F = 2,3$ $p = 0,03$) снижение негативных симптомов за период терапии по отношению к исходным показателям в сравнении с пациентами женского пола (рис. 2). Схожая картина наблюдается среди пациентов с количеством минорных аллелей 0 или 1 по отношению к общепсихопатологической симптоматике. Так, мужчины демонстрируют снижение уровня общепсихопатологических симптомов по отношению к их исходным показателям, в то время как уровень вышеобозначенных симптомов у женщин остается одинаковым на протяжении всего периода лечения ($F = 3,3$, $p = 0,002$).

В ходе анализа исследуемых подгрупп пациентов также были обнаружены различия в динамике течения общих психопатологических симптомов в группе пациентов женского пола. Женщины с количеством минорных аллелей от двух и более демонстрируют положительную динамику в редукции общей психопатологической симптоматики по отношению к исходным показателям, что не наблюдается среди женщин с 0–1 минорным аллелем ($F = 3,5$ $p = 0,014$). Таким образом, с одной стороны, наличие минимального количества минорных аллелей (до одного)

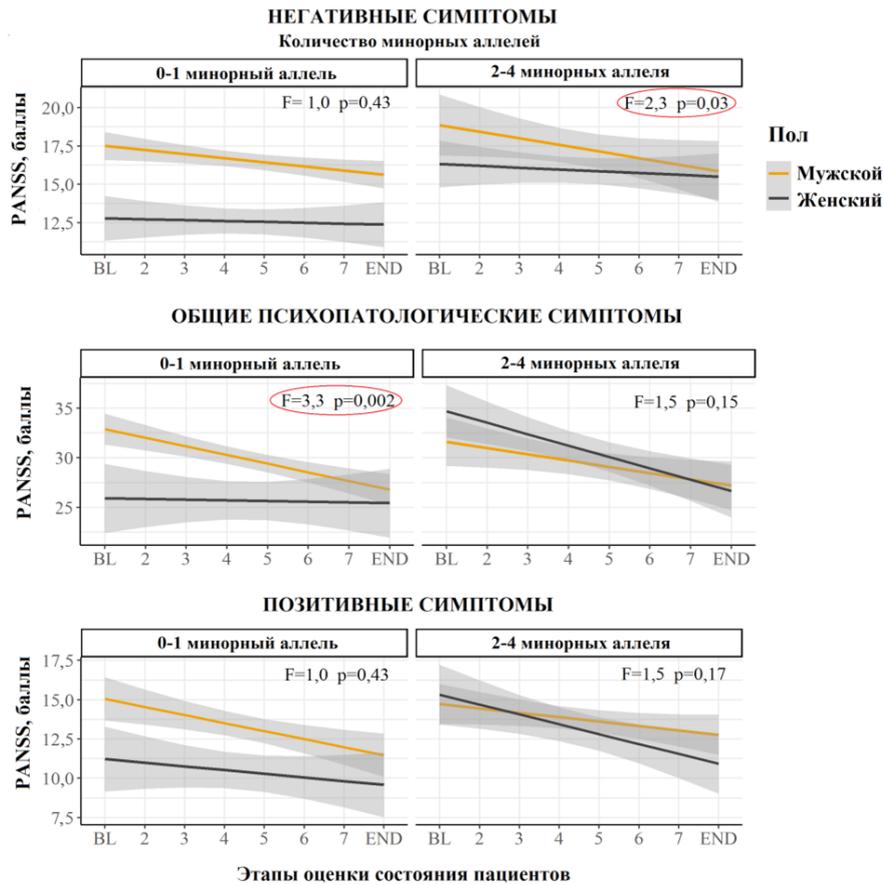


Рис. 2. График динамики течения позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики в зависимости от количества минорных аллелей по локусам *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 среди пациентов мужского и женского пола в период терапии антипсихотиками. Черная и желтая линии – линии тренда

Fig. 2. Treatment trajectories of negative, positive, and general psychopathology symptoms for male and female schizophrenia patients according to their minor allele numbers of *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497 and *MTHFR* rs1801133 polymorphisms. Black and yellow lines are trend lines

исследуемых локусов среди пациентов женского пола связано с самыми низкими показателями степени выраженности всех типов симптомов, с другой стороны – с высокой резистентностью в отношении редукции симптоматики при поддерживающей терапии атипичными антипсихотиками.

Связь исследуемых локусов генов *MIR137*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR*, *DNMT3B*, *COMT* со степенью выраженности симптомов среди пациентов, находящихся в острой фазе и в фазе ремиссии. Анализ связи одиночных полиморфных локусов *MIR137* rs1625579, *COMT* rs4680, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 и *DNMT3B* rs2424913 и их комбинаций со степенью выраженности симптомов (шкала PANSS) для пациентов в острой фазе шизофрении проводился с использованием *t*-теста для независимых выборок с равными дисперсиями (позитивные и общие психопатологические симптомы), а также теста Крускала–Уоллиса (негативные симптомы).

Общий анализ степени выраженности симптоматики среди всех пациентов с шизофренией продемонстрировал явное влияние гендерного фактора на реализацию генетической программы. Так, мужчины, страдающие шизофренией, не только демонстрировали более высокие показатели негативной симптоматики в период обострения ($F = 7,53, p = 0,007$; пациенты из Беларуси), но и тенденцию к менее благоприятной картине течения болезни в течение всех 18 месяцев поддерживающей терапии антипсихотическими препаратами ($p_{BL} = 0,045$; $p_1 = 0,082$; $p_2 = 0,025$; $p_3 = 0,066$; $p_4 = 0,091$; $p_5 = 0,23$; $p_6 = 0,087$; $p_{end} = 0,083$; группа из США) по сравнению с пациентами женского пола.

Анализ данных выявил ряд ассоциаций для пациентов в острой фазе заболевания:

1) связь локуса *MTHFR* rs1801133 (фактор риска – низкоактивная форма фермента – Т-аллель) со степенью выраженности позитивной симптоматики ($p = 0,023$);

2) связь генотипа Т/Т локуса *MIR137* rs1625579 с увеличением уровня негативной симптоматики только среди женщин ($p = 0,043$);

3) сочетание генотипов локусов *DNMT3B* rs2424913 и *COMT* rs4680 оказывает различное влияние на степень выраженности негативной симптоматики у мужчин и женщин. Так, наиболее благоприятная картина в отношении проявления негативных симптомов среди женщин ($15,61 \pm 5,6$ баллов; 18 чел.) наблюдалась для носителей комбинации С/С (*DNMT3B*) и G-аллеля (*COMT*), в то время как данное сочетание связано с самым высоким уровнем негативной симптоматики у пациентов мужского пола ($27,2 \pm 6,7$ баллов; 13 чел.) по отношению ко всем возможным сочетаниям по двум локусам ($p = 0,00009$);

4) связь G-аллеля локуса *COMT* rs4680 с более высокой степенью выраженности общей психопатологической симптоматики для всей группы пациентов ($p = 0,014$);

5) связь Т-аллеля *DNMT3B* rs2424913 с повышенным уровнем общей психопатологической симптоматики по сравнению с С/С гомозиготами ($p = 0,0004$) среди пациентов женского пола;

6) гендер-специфическая связь комбинации локусов *DNMT3B* rs2424913 и *COMT* rs4680 с общей психопатологической симптоматикой среди пациентов женского пола. Женщины с сочетанием Т-аллель (*DNMT3B*) + G-аллель (*COMT*) демонстрировали значимо ($p = 0,008$) более высокий уровень общей психопатологической симптоматики ($38,6 \pm 6,7$ баллов) по сравнению с носителями С/С (*DNMT3B*) + G-аллель (*COMT*) ($30,1 \pm 7,7$ баллов).

Анализ сочетания аллелей пяти локусов показал значимое увеличение негативной симптоматики с увеличением количества минорных аллелей (*DNMT3B* rs2424913 – Т аллель, *COMT* rs4680 – G-аллель, *MIR137* rs1625579 – G-аллель, *DRD2/ANKK1* rs180049 – А1-аллель, *MTHFR* rs1801133 – Т-аллель) среди пациентов мужского пола в период обострения психотических симптомов (66 чел., $p = 0,004$; рис. 3). Регрессионная модель ($\beta = 2,10$, $p = 0,004$) показала, что с увеличением на один минорный аллель происходит увеличение негативной симптоматики на 2,1 балла.

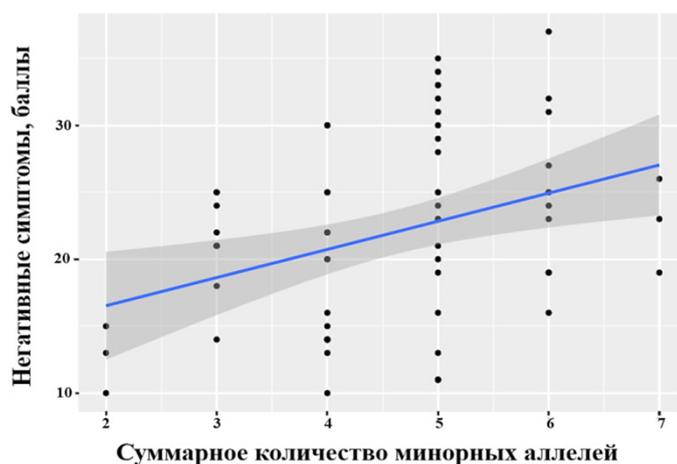


Рис. 3. График зависимости степени выраженности негативной симптоматики от суммарного количества минорных аллелей по пяти локусам среди пациентов мужского пола, находящихся в острой фазе

Fig. 3. Association of the level of negative symptoms with the total number of minor alleles of five polymorphisms in male patients in the acute phase

Нами также был проведен анализ связи трех локусов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 со степенью выраженности симптоматики в группе пациентов, находящихся в состоянии ремиссии (пациенты из США).

Была обнаружена связь локуса *MTHFR* rs1801133 с общей психопатологической симптоматикой. Пациенты женского пола, являющиеся носителями Т-аллеля низкоактивной формы фермен-

та *MTHFR*, демонстрировали более высокий уровень общей психопатологической симптоматики по сравнению с С/С гомозиготами ($p = 0,04$).

Анализ совокупного влияния исследуемых генов показал, что увеличение количества минорных аллелей по трем локусам приводило к увеличению уровня общей психопатологической симптоматики среди пациентов женского пола, чего не наблюдается среди мужчин ($p = 0,023$; рис. 4). Регрессионная модель выявила номинальную ассоциацию для всех параметров модели ($\chi^2 = 7,458, p = 0,058$) и достоверную ассоциацию для взаимодействия переменных пол и количество минорных аллелей ($\beta = 4,29, p = 0,023$).

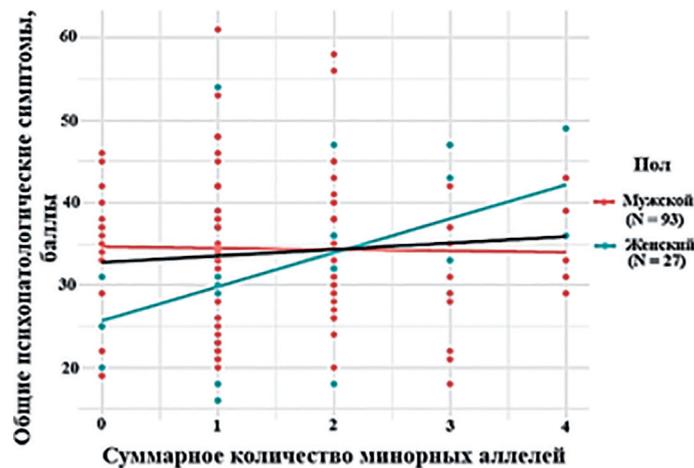


Рис. 4. График зависимости степени выраженности общей психопатологической симптоматики от суммарного количества минорных аллелей по трем локусам среди пациентов мужского и женского пола, находящихся в фазе ремиссии

Fig. 4. Association of the level of general psychopathology symptoms with the total number of minor alleles of three polymorphisms in male and female patients in the remission

Связь исследуемых локусов генов *MIR137*, *DRD2/ANKK1*, *MTHFR*, *DNMT3B*, *COMT* с когнитивным функционированием пациентов с шизофренией. Анализ связи одиночных полиморфных локусов и их комбинаций с параметрами теста ВТСК и теста Струпа среди пациентов проводился с использованием *U*-критерия метода Манна–Уитни.

Наиболее ярко выраженная связь параметров когнитивного функционирования наблюдалась для локуса *COMT* rs4680 среди пациентов женского пола. Были также обнаружены ассоциации комбинаций локусов *MTHFR* rs1801133, *DNMT3B* rs2424913, *DRD2/ANKK1* rs1800497 с отдельными переменными когнитивных тестов ($p < 0,05$).

Анализ полиморфного сайта rs4680 *COMT* показал, что среди женщин, являющихся носителями высокоактивного G-аллеля, наблюдаются более высокие значения неперсеверативных ошибок ($p = 0,008$) и в целом всех ошибок, совершенных в ВТСК тесте ($p = 0,044$), а также более низкие показатели количества пройденных категорий ($p = 0,024$). Таким образом, наличие у женщин с шизофренией высокоактивной формы фермента *COMT* (G-аллель локуса rs4680 *COMT*) связано с менее благоприятным статусом когнитивного функционирования по отношению к пациентам, являющимся носителями низкоактивной формы фермента по двум аллелям (A/A – генотип).

При анализе комбинаций генотипов в ассоциации с параметрами нейрокогнитивных тестов нами были обнаружены связи для комбинаций локусов *COMT* rs4680 и *DRD2/ANKK1* rs1800497, *DNMT3B* rs2424913 и *DRD2/ANKK1* rs1800497, а также *MTHFR* rs1801133 и *DNMT3B* rs2424913.

Среди пациентов женского пола наблюдались достоверные различия по количеству пройденных категорий теста ВТСК между носителями сочетаний генотипов A2/A2 (*DRD2/ANKK1* rs1800497) и T-аллеля (*DNMT3B* rs2424913) – 3,0 по сравнению с пациентами с A1-аллелем (*DRD2/ANKK1* rs1800497) и T-аллелем (*DNMT3B* rs2424913) – 5,1 ($p = 0,006$). Таким образом, взаимодействие генов *DRD2/ANKK1* и *DNMT3B* может проявляться среди женщин с шизофренией в менее

благоприятном функциональном статусе когнитивных процессов для носителей A2/A2 генотипа по локусу *DRD2/ANKK1* rs1800497 в сочетании с T-аллелем *DNMT3B* rs2424913.

Также была обнаружена связь комбинаций локусов rs1800497 *DRD2/ANKK1* и rs4680 *COMT* с переменной ВТСК. Среди женщин, страдающих шизофренией, носители сочетаний генотипов A2/A2 (*DRD2/ANKK1* rs1800497) и A-аллеля (*COMT* rs4680) демонстрировали значительно меньше пройденных категорий теста ВТСК – 2,9 по сравнению с носителями сочетаний A1-аллеля (*DRD2/ANKK1* rs1800497) и A-аллеля (*COMT* rs4680) – 4,9 ($p = 0,005$). Таким образом, взаимодействие локусов *DRD2/ANKK1* rs1800497 и *COMT* rs4680 оказывает влияние на когнитивные процессы, при этом менее благоприятные показатели когнитивной гибкости (количество пройденных категорий) наблюдаются у носителей сочетаний генотипов – A2/A2 (*DRD2/ANKK1* rs1800497) и A-аллеля (*COMT* rs4680). Полученные результаты еще раз подтверждают тезис о согласованном взаимодействии компонентов дофаминергической нейромедиаторной системы в отношении процессов когнитивного функционирования.

Согласно нашим данным, не только компоненты нейромедиаторных систем связаны с когнитивным статусом, генетические локусы, тесно связанные с эпигенетическими механизмами, также задействованы в данном процессе. Так, нами обнаружено, что пациенты женского пола, являющиеся носителями T-аллеля локуса *MTHFR* rs1801133 (низкоактивная форма фермента) и T-аллеля локуса *DNMT3B* rs2424913 (повышенная промоторная активность гена), допустили в два раза больше ошибок при выполнении теста Струпа, чем женщины с нормальной активностью фермента МТНФР – С/С генотип и T-аллелем локуса rs2424913 гена *DNMT3B* ($p = 0,006$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о совместном влиянии локусов *MTHFR* rs1801133 и *DNMT3B* rs2424913 на процессы селективного внимания на фоне шизофрении.

Заключение. Исследована связь полиморфных сайтов пяти генов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133, *DNMT3B* rs2424913, *COMT* rs4680 с риском возникновения шизофрении среди белорусов, степенью выраженности симптомов по шкале PANSS в остром периоде и в фазе ремиссии, когнитивными нарушениями (Висконсинский тест сортировки карточек (ВТСК), тест Струпа) и динамикой изменения симптоматической картины пациентов с шизофренией в период поддерживающей терапии антипсихотиками. Обнаружено, что гены *DRD2/ANKK1* и *COMT*, влияющие на дофаминовую нейротрансмиссию, связаны с тяжестью проявления негативной и общей психопатологической симптоматики в периоды обострения заболевания, когнитивными показателями (процессы внимания и памяти, когнитивной гибкости). Полиморфный сайт гена *COMT* связан с риском развития шизофрении среди белорусов. Определенные аллели генов *DNMT3B*, *MTHFR* и *MIR137*, продукты которых оказывают влияние на процессы метилирования биологических молекул клетки и ее нейронального развития, демонстрируют связь с формированием позитивной симптоматики (*MTHFR*), а также негативной и общей психопатологической симптоматики среди пациентов с острой фазой заболевания. Также обнаружена связь определенных аллелей *MTHFR* с общей психопатологической симптоматикой в период ремиссии пациента. Взаимодействие определенных аллелей генов *DNMT3B* и *MTHFR* проявляется в резких различиях (в два раза) успешности выполнения когнитивного теста на селективное внимание среди женщин. Для гена *MIR137* обнаружена связь с динамикой изменения негативной симптоматики среди мужчин, проходящих поддерживающую терапию. Следует также отметить, что в некоторых случаях детектировать связь единичного локуса затруднительно, в этом случае необходимо рассматривать совместное/сочетанное воздействие генов на симптоматические процессы. Так, совместное взаимодействие аллелей пяти генов проявляется в повышении уровня негативной симптоматики у мужчин в острой фазе болезни при увеличении количества минорных аллелей. Для пациентов в фазе ремиссии обнаружены различия во влиянии суммарного количества минорных аллелей на общую психопатологическую симптоматику у мужчин и женщин. Увеличение количества минорных аллелей приводило к увеличению уровня общей психопатологической симптоматики среди пациентов женского пола, чего не наблюдалось среди мужчин. Наконец совместное действие полиморфных локусов трех генов *MIR137* rs1625579, *DRD2/ANKK1* rs1800497, *MTHFR* rs1801133 отразилось на траектории изменения негативной и общей психопатологической симптоматики между мужчинами и женщинами в зависимости от количества минорных аллелей по данным локусам.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Диагностика и лечение шизофрении: клин. рекомендации [Электронный ресурс] / Рос. о-во психиатров. – М.: [б. и.], 2014. – Режим доступа: https://rokp.ru/doc/Klin_rek/Shizofr.pdf. – Дата доступа: 12.01.2021.
2. Роль генов дофаминовых рецепторов в клиническом полиморфизме шизофрении, ответе на фармакотерапию и антипсихотик-индуцированных побочных эффектах / Д. З. Османова [и др.] // Науч. обозрение. Биол. науки. – 2018. – № 5. – С. 22–27.
3. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization / K. L. Davis [et al.] // *Amer. J. of Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148, N 11. – P. 1474–1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
4. Impact of *DRD2/ANKK1* and *COMT* polymorphisms on attention and cognitive functions in schizophrenia [Electronic resource] / I. Nkam [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 1. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170147>. – Date of access: 05.01.2021.
5. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizo-affective disorder patients: a meta-analysis [Electronic resource] / E. Huang [et al.] // *Intern. J. of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, N 5. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4886669/pdf/pyv132.pdf>. – Date of access: 05.01.2021.
6. Harrison, P. J. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders / P. J. Harrison, E. M. Tunbridge // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, N 13. – P. 3037–3045. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301543>
7. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment / P. Molero [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol. 7, N 6. – P. 418–426. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500441>
8. The role of a catechol-O-methyltransferase (*COMT*) Val158Met genetic polymorphism in schizophrenia: a systematic review and updated meta-analysis on 32,816 subjects / T. B. González-Castro [et al.] // *Neuromolecular Medicine*. – 2016. – Vol. 18, N 2. – P. 216–231. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8392-z>
9. *DNMT3B* promoter polymorphisms and risk of late onset Alzheimer's disease / F. Coppédè [et al.] // *Current Alzheimer Research*. – 2012. – Vol. 9, N 5. – P. 550–554. <https://doi.org/10.2174/156720512800618062>
10. Role of *MTHFR* C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: an updated meta-analysis / U. Yadav [et al.] // *Asian J. of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 20. – P. 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.02.002>
11. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. – 2014. – Vol. 511, N 7510. – P. 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
12. *MIR137* gene and target gene *CACNA1C* of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese / F. Guan [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2014. – Vol. 152, N 1. – P. 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.004>
13. A GWAS SNP for schizophrenia is linked to the internal *MIR137* promoter and supports differential allele-specific expression / A. Warburton [et al.] // *Schizophrenia Bull.* – 2016. – Vol. 42, N 4. – P. 1003–1008. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv144>
14. The impact of *MIR137* on dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in healthy subjects / B. Liu [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, N 9. – P. 2153–2160. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.63>

References

1. *Diagnosis and treatment of schizophrenia: clinical guidelines*. Available at: https://rokp.ru/doc/Klin_rek/Shizofr.pdf (accessed 12 January 2021) (in Russian).
2. Osmanova D. Z., Tiguntsev V. V., Mikhaliiskaia E. V., Pozhidaev I. V., Vyalova N. M., Stegnyy V. N. The role of dopamine receptor genes in clinical polymorphism of schizophrenia, response to pharmacotherapy and antipsychotic-induced side effects. *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskije nauki = Scientific Review. Biological science*, 2018, no. 5, pp. 22–27 (in Russian).
3. Davis K. L., Kahn R. S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 1991, vol. 148, no. 11, pp. 1474–1486. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.11.1474>
4. Nkam I., Ramoz N., Breton F., Mallet J., Gorwood P., Dubertret C. Impact of *DRD2/ANKK1* and *COMT* Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 147–170. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170147> (accessed 5 January 2021).
5. Huang E., Clement C. Z., Lisoway A., Maciukiewicz M., Felsky D., Tiwari K. A., Bishop R. J., Ikeda M., Molero P., Ortuno F., Porcelli S., Samochowiec J., Mierzejewski P., Gao S., Crespo-Facorro B., Pelayo-Terán M. J., Kaur H., Kukreti R., Meltzer Y. H., Lieberman A. J., Potkin G. S., Müller J. D., Kennedy L. J. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacol*, 2016, vol. 19, no. 5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4886669/pdf/pyv132.pdf> (accessed 5 January 2021).
6. Harrison P. J., Tunbridge E. M. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2008, vol. 33, no. 13, pp. 3037–3045. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301543>
7. Molero P., Ortuño F., Zalacain M., Patiño-García A. Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment. *Pharmacogenomics Journal*, 2007, vol. 7, no. 6, pp. 418–426. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500441>

8. González-Castro T. B., Hernández-Díaz Y., Juárez-Rojop I. E., López-Narváez M. L., Tovilla-Zárate C. A., Fresan A. The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromolecular Medicine*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 216–231. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8392-z>

9. Coppede F., Zitarosa M.-T., Migheli F., Gerfo A. L., Bagnoli S., Dardano A., Nacmias B., Mancuso M., Monzani F., Siciliano G., Sorbi S., Migliore L. *DNMT3B* promoter polymorphisms and risk of late onset Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 2012, vol. 9, no. 5, pp. 550–554. <https://doi.org/10.2174/156720512800618062>

10. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of *MTHFR* C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: an updated meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, 2016, vol. 20, pp. 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.02.002>

11. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 2014, vol. 511, no. 7510, pp. 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>

12. Guan F., Zhang B., Yan T., Li L., Liu F., Li T., Feng Z., Zhang B., Liu X., Li S. *MIR137* gene and target gene *CACNA1C* of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese. *Schizophrenia Research*, 2014, vol. 152, no. 1, pp. 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.004>

13. Warburton A., Breen G., Bubb V. J., Quinn J. P. A GWAS SNP for Schizophrenia is Linked to the Internal *MIR137* Promoter and Supports Differential Allele-Specific Expression. *Schizophrenia Bulletin*, 2016, vol. 42, no. 4, pp. 1003–1008. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv144>

14. Liu B., Zhang X., Hou B., Li J., Qiu C., Qin W., Yu C., Jiang T. The impact of *MIR137* on dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 2014, vol. 39, no. 9, pp. 2153–2160. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.63>

Информация об авторах

Кондратенко Анна Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: amber070790@gmail.com.

Даниленко Нина Генусовна – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: cytoplasmic@mail.ru.

Голоенко Инна Михайловна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: goloenkoi@tut.by.

Скугаревский Олег Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, Минск, Республика Беларусь). Вед. науч. сотрудник. РНПЦ психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, Минск, Республика Беларусь). E-mail: skugarevsky@tut.by.

Марше Виктория – научный сотрудник. Центр психического здоровья (Торонто, Канада). Институт медицинских наук университета Торонто. E-mail: Victoria.Marshe@camh.ca.

Кеннеди Джеймс Л. – д-р мед. наук, профессор. Глава отделения. Институт медицинских наук университета Торонто. E-mail: jim.kennedy@camh.ca.

Давыденко Олег Георгиевич – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: davydenko@tut.by.

Information about the authors

Kandratsenka Hanna S. – Junior researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Science of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: amber070790@gmail.com.

Danilenko Nina G. – Ph. D. (Biology), Assistant professor, Leading researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Science of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: cytoplasmic@mail.ru.

Haylaenka Innesa M. – Ph. D. (Biology), Leading researcher. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Science of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: goloenkoi@tut.by.

Skugarevsky Oleg A. – D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Mental Health (152, Dolginovsky Trakt, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: skugarevsky@tut.by.

Marshe Victoria – Researcher. Centre for Addiction and Mental Health (Toronto, Canada). Institute of Medical Science of the University of Toronto. E-mail: Victoria.Marshe@camh.ca.

Kennedy James L. – D. Sc. (Medicine), Professor. Head of Molecular Science. Institute of Medical Science of the University of Toronto. E-mail: jim.kennedy@camh.ca.

Davydenko Oleg G. – Corresponding Member, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Science of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: davydenko@tut.by.