

УДК 616.895.8:616.89-008.45/.48:575.174.015.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-40-48>

Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении и полиморфные варианты генов протеинкиназных сигнальных путей: поиск ассоциаций

**Корнетов А.Н., Тигунцев В.В., Галкин С.А., Михалицкая Е.В., Агарков А.А.,
Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.**

Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить ассоциации полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MARP* и *CREB1* с нейрокогнитивным дефицитом (НКД) у больных шизофренией.

Материалы и методы. В исследование включены 148 пациентов с шизофренией, у которых было проведено психометрическое обследование и генотипирование. Для оценки показателей нейрокогнитивного функционирования использовалась краткая шкала оценки когниции при шизофрении (BACS). Подвергнуты генотипированию 10 полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MARP* и *CREB1*. Статистическая обработка осуществлена с помощью критерия согласия χ^2 , точного критерия Фишера, кластерного анализа, критерия Краскела – Уоллиса и многофакторного дисперсионного анализа.

Результаты. Генотип СТ полиморфного варианта *BDNF* rs6265 чаще встречался в группе пациентов с выраженным НКД, в то время как для пациентов с умеренным и легким НКД был более характерен генотип СС. У пациентов с выраженным и умеренным НКД преобладал генотип AG *MARP* rs8136867, тогда как у пациентов с легким НКД – генотип GG. Обнаружено статистически значимое влияние полиморфных вариантов гена *BDNF* на результативность в субтестах «Двигательный тест с фишками» (rs6265: $p = 0,025$ и rs11030104: $p = 0,027$) и «Башня Лондона» (rs6265: $p = 0,016$ и rs11030104: $p = 0,037$). Также наблюдался значимый эффект полиморфных вариантов гена *MARP* на показатели в субтесте «Двигательный тест с фишками» (rs8136867: $p = 0,003$) и *CREB1* – в субтесте «Башня Лондона» (rs6740584: $p = 0,022$).

Заключение. Впервые обнаружены ассоциации полиморфных вариантов *BDNF* rs6265 и *MARP* rs8136867 с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией, а также полиморфных вариантов *BDNF* rs6265, *BDNF* rs11030104, *MARP* rs8136867 и *CREB1* rs6740584 с результативностью в субтестах батареи BACS.

Ключевые слова: шизофрения, нейрокогнитивный дефицит, молекулярная генетика, протеинкиназы, *BDNF*, однокодонный полиморфизм

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-75-10072. «*BDNF*-опосредованные внутриклеточные сигнальные каскады в клиническом полиморфизме и когнитивном дефиците при шизофрении», <https://rscf.ru/project/23-75-10072/>

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

Для цитирования: Корнетов А.Н., Тигунцев В.В., Галкин С.А., Михалицкая Е.В., Агарков А.А., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении и полиморфные варианты генов протеинкиназных сигнальных путей: поиск ассоциаций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):40–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-40-48>.

✉ Корнетов Александр Николаевич, alkornetov@gmail.com

Neurocognitive deficits in schizophrenia and polymorphic variants of protein kinase signaling pathway genes: search for associations

Kornetov A.N., Tiguntsev V.V., Galkin S.A., Mikhalkitskaya E.V., Agarkov A.A., Boyko A.S., Kornetova E.G., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences

4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the associations of polymorphic variants in the *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK*, and *CREB1* genes with neurocognitive deficits (NCD) in patients with schizophrenia.

Materials and methods. The study included 148 patients with schizophrenia, who underwent psychometric examination and genotyping. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) was used to assess neurocognitive functioning indicators. Ten polymorphic variants in the genes *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK*, and *CREB1* were genotyped. Statistical processing was carried out using the χ^2 goodness-of-fit test, Fisher's exact test, cluster analysis, the Kruskal-Wallis test, and multivariate analysis of variance.

Results. The CT genotype of the *BDNF* rs6265 polymorphic variant was more common in the group of patients with severe NCD, while the CC genotype was more typical for patients with moderate and mild NCD. In patients with severe and moderate NCD, the AG *MAPK* rs8136867 genotype was predominant, while in patients with mild NCD, the GG genotype was predominant. A statistically significant effect of polymorphic variants of the *BDNF* gene on performance in the Token motor task (rs6265: $p = 0.025$ and rs11030104: $p = 0.027$) and the Tower of London subtests (rs6265: $p = 0.016$ and rs11030104: $p = 0.037$) was found. There was also a significant effect of *MAPK* gene polymorphisms on the performance in the Token motor task subtest (rs8136867: $p = 0.003$) and *CREB1* on the Tower of London test (rs6740584: $p = 0.022$).

Conclusion. For the first time, associations of *BDNF* rs6265 and *MAPK* rs8136867 polymorphisms with neurocognitive deficit in patients with schizophrenia, as well as *BDNF* rs6265, *BDNF* rs11030104, *MAPK* rs8136867, and *CREB1* rs6740584 polymorphisms with performance in the BACS battery subtests were found.

Keywords: schizophrenia, neurocognitive deficits, molecular genetics, protein kinases, *BDNF*, single nucleotide polymorphism

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 23-75-10072. "BDNF-mediated intracellular signaling cascades in clinical polymorphism and cognitive deficit in schizophrenia", <https://rscf.ru/project/23-75-10072/>.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed voluntary consent to participate in the study. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC (Minutes No. 157 dated November 11, 2022).

For citation: Kornetov A.N., Tiguntsev V.V., Galkin S.A., Mikhalkitskaya E.V., Agarkov A.A., Boyko A.S., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Neurocognitive deficits in schizophrenia and polymorphic variants of protein kinase signaling pathway genes: search for associations. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):40–48. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-40-48>.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что антипсихотическая терапия эффективно купирует основные клинические симптомы психозов (галлюцинации, психомоторное возбуждение, бред, негативные нарушения), в психиатрии все еще остро стоит проблема развивающегося нейрокогнитивного дефицита (НКД) у

больных шизофренией. Нейрокогнитивный дефицит часто является одной причиной сниженной социальной и трудовой адаптации больных, а также инвалидности [1]. Несмотря на то, что НКД не относится к основополагающим критериям шизофрении в современных диагностических руководствах [2, 3], он является стойким симптомокомплексом, формирующимся уже в самом начале заболевания

и вносящим значительный вклад в его клинический полиморфизм [4].

Считается, что в основе нейрокогнитивных нарушений при шизофрении лежат дисфункции дофаминовой нейротрансмиссии, а также психотомиметические и когнитивно-нарушающие эффекты антагонистов рецепторов N-метил-d-аспартата (NMDAR) [5]. В этой связи в настоящее время актуальным становится поиск возможностей не только таргетного лекарственного воздействия, но и механизмов повышения нейропластичности лиц с шизофренией.

Ген *BDNF* кодирует мозговой нейротрофический фактор, поддерживающий развитие мозга, выживание нервных клеток [6], ветвление их дендритов и нейропластичность в целом [7]. *BDNF* экспрессируется во всех областях мозга, наибольшая его концентрация отмечается в гиппокампе и коре больших полушарий [8]. Когда *BDNF* связывается со своим высокоаффинным рецептором TrkB (тропомиозин-родственная киназа B), это приводит к фосфорилированию последнего и активации внутриклеточных каскадов, таких как PI3K/AKT- и MAPK/ERK-сигнальные пути [9].

Продукт гена *AKT1* протеинкиназа типа 1 регулирует рост, пролиферацию и метаболизм клеток, апоптоз и ангиогенез [10, 11], а также играет важную роль в негативной регуляции GSK-3β (киназы гликогенсинтазы 3β). *BDNF* посредством активации AKT способен блокировать GSK-3β, повышая тем самым нейрональную поляризацию, рост и ветвление аксонов нейронов.

MAPK-путь является основной точкой сходимости во всех протеинкиназных сигнальных путях. Он отвечает за регуляцию роста и дифференцировки клеток, нейропластичность [12]. Нисходящей мишенью MAPK-пути является транскрипционный фактор CREB, который регулирует множество клеточных функций: нейротрансмиссию, транскрипцию, нейропластичность и метаболизм. Существуют данные, подтверждающие вклад CREB в развитие аддиктивных расстройств, субклинических и клинических проявлений тревоги и депрессии [13].

Вклад генетической компоненты в развитие шизофрении неоднократно подтверждался в научных исследованиях [14, 15]. Ряд публикаций продемонстрировал, что *BDNF*, *AKT*, *GSK-3* могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры шизофрении [16–18]. В связи с этим мы выдвинули гипотезу, что полиморфные варианты в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK* и *CREB1* могут вносить вклад в формирование НКД как компонента клинической картины шизофрении.

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *GSK3B*, *AKT1*, *MAPK* и *CREB1* с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе клиники НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. В исследование включены 148 пациентов, родившихся и проживающих на территории Сибирского федерального округа Российской Федерации, с установленным диагнозом шизофрении (F20 в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)). Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 55 лет, принадлежность к славянской группе национальностей, диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: умственная отсталость, деменция, тяжелая органическая патология или соматические расстройства в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты, включенные в выборку, получали базисную антипсихотическую терапию конвенциональными или атипичными антипсихотиками. Для унификации оценки фармакотерапии дозы препаратов были переведены в хлорпромазиновый эквивалент (CRZeq, мг/сут).

На всех обследуемых заполняли «Базисную карту социально-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией» [19], ранее нами апробированную в ходе клинических исследований. Тяжесть психопатологической симптоматики пациентов верифицировали по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [20] в адаптированной русской версии (SCI-PANSS) [21].

Оценка показателей нейрокогнитивного функционирования проводилась с применением краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (BACS) в адаптированной русскоязычной версии [22] с использованием нормативных показателей для Томской популяции [23]. Шкала состоит из шести субтестов: (I) «Заучивание списка слов» (вербальная память); (II) «Последовательность чисел» (рабочая память); (III) «Двигательный тест с фишками» (моторные функции); (IV) «Речевая беглость» (семантическая беглость); (V) «Шифровка» (внимание); (VI) «Башня Лондона» (исполнительные функции).

Взятие крови для генотипирования проводилось натощак (после 12-часового голодания, между 7.00 и 9.00), через локтевую венепункцию в пробирки-ваутайнеры (BD Vacutainer). Методами полимераз-

ной цепной реакции на амплификаторе QuantStudio 3D Digital PCR System (Applied Biosystems, США) осуществлялось генотипирование 10 полиморфных вариантов пяти генов: *BDNF* (rs6265, rs11030104), *GSK3B* (rs13321783, rs6805251, rs334558), *AKT1* (rs1130233, rs3730358), *MAPK* (rs8136867, rs3810608), *CREB1* (rs6740584).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 и R 4.4.3. Характер распределения переменных (согласие с законом нормального распределения) оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. Данные с нормальным типом распределения представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения – $M \pm SD$, при отсутствии нормального распределения – в виде медианы интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) единиц.

Частотный анализ проводился с помощью критерия согласия χ^2 и точного критерия Фишера (в случае частот менее 5). Для выделения вариантов выраженности нейрокогнитивного дефицита применен кла-

стерный анализ методом К-средних. При сравнении нескольких независимых выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса. Генетическое равновесие рассчитывалось в программе R с использованием пакета «genetics». Для исследования связей между полиморфными вариантами и показателями когнитивного функционирования использовался многофакторный дисперсионный анализ (factorial ANOVA). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе показателей BACS было выделено три кластера нейрокогнитивных нарушений, зарегистрированных по всем субшкалам, которые отличались между собой клинической выраженностью: 1-й кластер (38 (25,7%) пациентов) с выраженным НКД, 2-й кластер (67 (45,3%) пациента) с умеренно выраженным НКД и 3-й кластер (43 (29%) пациентов) с легким НКД ($p < 0,001$) (рис. 1).

Социально-демографические и клинические показатели выделенных кластеров пациентов с шизофренией представлены в табл. 1.

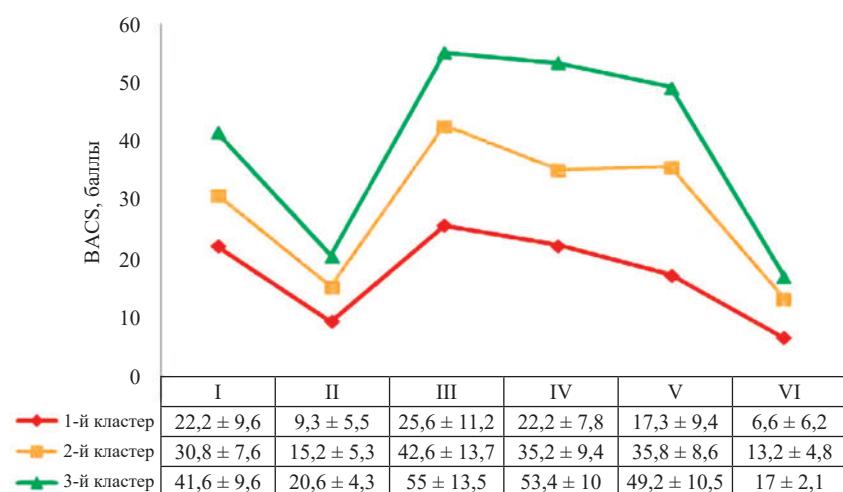


Рис. 1. Когнитивный профиль выделенных вариантов выраженности нейрокогнитивного дефицита по BACS в группе пациентов с шизофренией: I – «Заучивание списка слов», II – «Последовательность чисел», III – «Двигательный тест с фишками», IV – «Речевая беглость», V – «Шифровка», VI – «Башня Лондона»

Таблица 1

Социально-демографические и клинические показатели пациентов в выделенных кластерах по BACS					
Показатель		Первый кластер, n = 38	Второй кластер, n = 67	Третий кластер, n = 43	p
Пол (м/ж), n		20/18	39/28	22/21	0,735
Возраст, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		38 [33; 47]	34 [30; 38]	35 [29; 40]	0,107
Возраст манифестации, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		23 [18; 28]	24 [20; 30]	23 [20; 29]	0,621
Длительность заболевания, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		12 [4; 21]	7 [3; 16]	10 [5; 14]	0,124
PANSS, $Me [Q_1; Q_3]$	Позитивные симптомы	25 [20; 29]	26 [19; 30]	23 [18; 28]	0,104
	Негативные симптомы	26 [24; 29]	26 [24; 29]	25 [21; 28]	0,161
	Общепсихопатологические симптомы	57 [51; 62]	55 [50; 60]	53 [48; 60]	0,146
	Общий балл	111 [101; 119]	108 [97; 114]	100 [92; 107]	0,073
Длительность базисной терапии, $Me [Q_1; Q_3]$, лет		4 [0,5; 17]	3 [0,5; 9]	3,5 [0,6; 8]	0,308
Тип антипсихотика, n (%)	Атипичный	16 (42,1)	32 (47,8)	31 (72,1)	0,012
	Конвенциональный	22 (57,9)	35 (52,2)	12 (27,9)	
CPZeq, $Me [Q_1; Q_3]$, мг/сут		379 [225; 800]	400 [250; 599]	300 [125; 599]	0,105

Выделенные кластеры были сопоставимы по полу, возрасту, возрасту манифестации шизофренического процесса, длительности заболевания и тяжести психопатологической симптоматики. Длительность принимаемой пациентами базисной терапии, а также общая антипсихотическая нагрузка не различались между кластерами, однако, у пациентов с легким НКД в качестве базисной терапии использовались атипичные антипсихотики по сравнению с остальными участниками исследования ($p = 0,012$).

Частоты исследуемых полиморфных вариантов в общей выборке пациентов с шизофренией находились в равновесии Харди – Вайнберга (все $p > 0,05$). Анализ распределения частот генотипов позволил выявить статистически значимые различия между кластерами пациентов по полиморфному варианту *BDNF* rs6265 и *MAPK* rs8136867 (табл. 2).

Генотип СТ *BDNF* rs6265 чаще встречался в группе пациентов с выраженным НКД, в то время как для пациентов с умеренным и легким НКД был более характерен генотип СС. Однако у пациентов с выраженным и умеренным НКД преобладал генотип AG *MAPK* rs8136867, тогда как у пациентов с легким НКД – генотип GG.

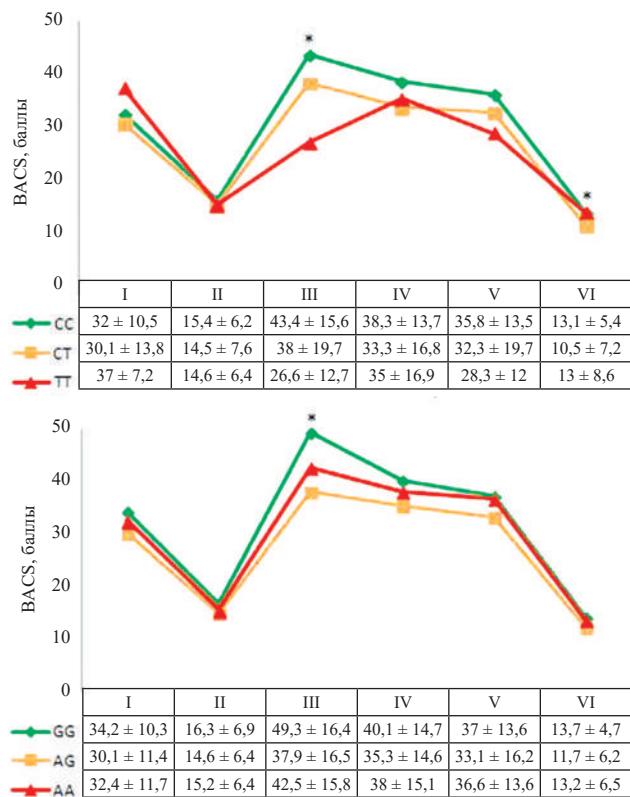
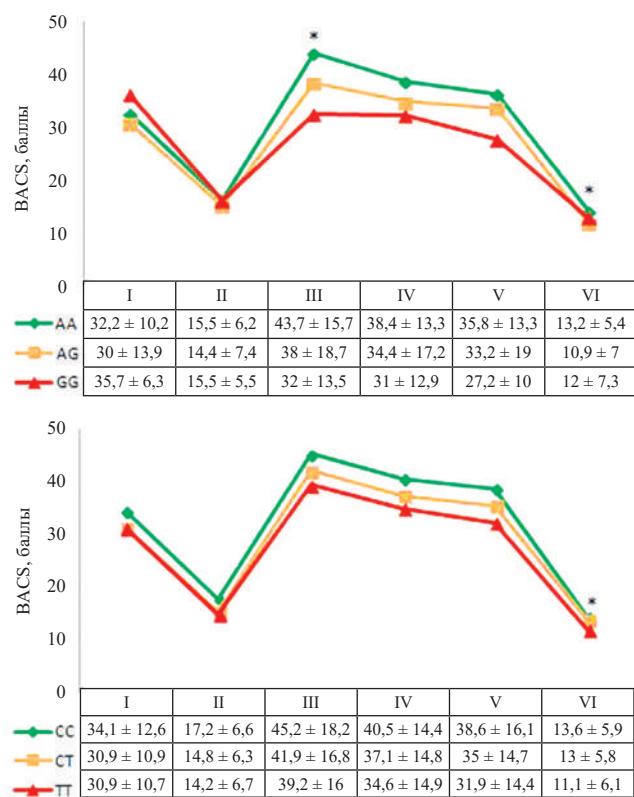


Рис. 2. Ассоциации полиморфных вариантов генов *BDNF*, *MAPK* и *CREB1* с когнитивным функционированием у пациентов с шизофренией: *a* – *BDNF* rs6265; *b* – *BDNF* rs11030104; *c* – *MAPK* rs8136867; *d* – *CREB1* rs6740584. * уровень статистической значимости

Таблица 2
Частоты генотипов у пациентов с шизофренией в зависимости от выраженности НКД

Полиморфизм	Гено-типы	Первый кластер	Второй кластер	Третий кластер	χ^2/F	<i>p</i>
<i>BDNF</i> rs6265	СТ	13 (34,2)	11 (16,4)	9 (20,9)	8,546	0,045
	СС	23 (60,5)	56 (83,6)	33 (76,8)		
	ТТ	2 (5,3)	0 (0)	1 (2,3)		
<i>MAPK</i> rs8136867	АГ	27 (71,1)	36 (53,7)	15 (34,9)	12,829	0,012
	ГГ	5 (13,2)	15 (22,4)	18 (41,9)		
	АА	6 (15,7)	16 (23,9)	10 (23,2)		

Далее был проведен анализ влияния исследуемых полиморфных вариантов на показатели нейрокогнитивного функционирования у пациентов с шизофренией с помощью многофакторного дисперсионного анализа (factorial ANOVA). Обнаружено статистически значимое влияние полиморфных вариантов гена *BDNF* на результативность в субтестах: «Двигательный тест с фишками» (*rs6265*: $p = 0,025$ и *rs11030104*: $p = 0,027$) и «Башня Лондона» (*rs6265*: $p = 0,016$ и *rs11030104*: $p = 0,037$). Также наблюдался значимый эффект полиморфного варианта *MAPK* rs8136867 на показатели в субтесте «Двигательный тест с фишками» ($p = 0,003$) и *CREB1* rs6740584 – на субтест «Башня Лондона» ($p = 0,022$) (рис. 2).



ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема генетической предрасположенности к НКД при шизофрении стоит не менее остро, чем предрасположенности к самому заболеванию или нежелательным эффектам его фармакотерапии. Полиморфные варианты исследуемых генов неоднократно проверялись на ассоциации с клинической картиной психических и аддиктивных расстройств. Помимо перечисленного наше исследование поднимает проблему нейропластичности как защитного фактора против нейрокогнитивных нарушений.

Нами обнаружено, что генотип СТ полиморфного варианта *BDNF* rs6265 чаще встречался в группе пациентов с выраженным НКД. Аллель С полиморфного варианта *BDNF* rs6265 кодирует аминокислоту валин, аллель Т – метионин. Экспрессия последнего приводит к снижению выработки *BDNF* [24]. Также rs6265 вносит вклад в формирование гиппокампа и префронтальной коры – двух областей мозга, которые отличаются наибольшей экспрессией *BDNF* и являются центральными для процессов обучения и памяти [25]. В 2005 г. E. Dempster и соавт. [26] показали ассоциацию аллеля Т с более низкими показателями по шкале памяти Вексслера в сравнении с аллелем С. Также было проведено исследование, где условно здоровым испытуемым с различными генотипами *BDNF* rs6265 предъявлялись задания на вербальное распознавание, схожие с тестом «Семантическое кодирование» [27]. Тогда оказалось, что лучшие результаты показывают носители генотипа СС. Указанные данные частично согласуются с нашими.

НКД является третьим доменом шизофрении после позитивного и негативного. Сама шизофрения была описана в конце XIX в. как «раннее слабоумие». Существует интерпретация, что Эмиль Крепелин ввел это словосочетание как эквивалент деменции при болезни Альцгеймера для молодых пациентов [4]. Имеются биологические подтверждения этой интерпретации, в частности, для полиморфного варианта *BDNF* rs6265 показана ассоциация с болезнью Альцгеймера [28]. В другом исследовании такой ассоциации не обнаружили, однако смогли показать повышенную частоту встречаемости гетерозиготного генотипа rs6265 и диплотипа трех полиморфных вариантов *BDNF* (rs6265, rs11030104, rs2049045; H1-GTC/H2-ACG) в подгруппе без носительства аполипопротеина Е 4 (APOE 4), повышающего риск развития болезни Альцгеймера [29].

Еще одной клинической проблемой, связанной с когнитивными нарушениями, является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Существует ассоциация полиморфного варианта *BDNF*

rs6265 как с СДВГ, так и с общими нарушениями интеллекта [30]. В обеих группах пациентов аллель G и генотип GA указанного полиморфного варианта встречался чаще по сравнению с контрольной группой, что согласуется с результатами нашего исследования. Связь rs6265 с СДВГ подтверждается также тем фактом, что лекарственные препараты, используемые для лечения данного расстройства, способны повышать уровни *BDNF* в ЦНС [31]. Исходя из этого, можно предположить связь снижения показателей по отдельным субтестам батареи BACS с неустойчивостью внимания, что является важным звеном патогенеза СДВГ, особенно подтипа преимущественно с нарушением внимания [32].

Концентрация внимания играет важную роль в выполнении субтестов батареи BACS, особенно «Башни Лондона» и «Шифровки», поэтому мы считаем гипотезу обоснованной. Стоит уточнить, что существуют и противоположные данные [33, 34], указывающие на отсутствие ассоциации между СДВГ и полиморфным вариантом *BDNF* rs6265, как и варианта rs11030104 в том же гене [35]. В 2010 г. был проведен метаанализ [36], который показал, что вклад гена *BDNF* в развитие СДВГ не был статистически значимым, когда учитывались пол или коморбидность с расстройствами настроения.

Представленные факты говорят о том, что вовлечение этого генетического механизма скорее всего не является специфическим для шизофрении, а отвечает за когнитивное функционирование в целом. Трансдиагностическое сопоставление результатов, полученных при других психических расстройствах, с полученными нами данными является аргументом для сторонников дименсиональной модели психиатрии как противовесу категориальной.

В ходе данного исследования установлено, что у пациентов с выраженным и умеренным НКД преобладал генотип AG *MAPK* rs8136867. Ранее полиморфные варианты гена *MAPK* исследовались в основном в европейских популяциях в контексте аффективных нарушений: большого депрессивного и биполярного расстройства. В одном исследовании вариант *MAPK1* rs8136867 показал ассоциацию с биполярным расстройством [37]. В другом [38] – полиморфные варианты *MAPK1* rs8136867 и *CREB1* rs6740584 продемонстрировали вклад в резистентность к лечению антидепрессантами у пациентов с большим депрессивным расстройством, а гетерозиготный генотип *MAPK1* rs8136867 – еще в продолжительность и качество ремиссий в обеих группах пациентов.

Ранее это объяснялось сравнительно общим тезисом о том, что изменения в нейропластичности необходимы для терапевтического ответа, а лече-

ние аффективных расстройств чаще всего ведется длительно и истощает потенциал пластичности в нейронах [39, 40]. Позже появились сведения, что MAPK-путь является мишенью действия нескольких антидепрессантов [41, 42]. Так, G. Mercier и соавт. показали, что флуоксетин сам по себе быстро активирует каскады MAPK в астроцитах крыс [40]. Однако было также показано, что ингибиование высвобождения глутамата бупропионом предотвращалось сигналом MAPK [43].

В современной психиатрии концепция перекрытия симптомов шизофрении и биполярного расстройства неоднократно находила подтверждение [44, 45], что позволило выдвинуть гипотезу общих патогенетических путей указанных расстройств. Как и шизофрения, депрессивные состояния также сопровождаются когнитивными нарушениями, связанными с гибелю нейронов в префронтальной коре и гиппокампе [46]. В свете этого будет обоснованным тезис о том, что гены, чьи продукты участвуют в протеинкиназных сигнальных путях, вносят вклад в патогенез не только аффективных расстройств, но и шизофрении. Это демонстрируют, в том числе, результаты нашего исследования, показывающие влияние полиморфных вариантов генов *MAPK* и *CREB1* на показатели в отдельных субтестах батареи BACS. Это вторая трансдиагностическая дименсиональная перспектива, являющаяся плодом сопоставления полученных нами данных с исследованиями, выполненными при других психических расстройствах.

Среди ограничений данного исследования стоит указать небольшой объем выборки, однако достаточный для корректной статистической обработки, отражающей объективные клинические и нейропсихологические данные.

Наша гипотеза подтвердилась в отношении полиморфных вариантов в генах *BDNF*, *MAPK* и *CREB1*, что они могут вносить вклад в формирование НКД как компонента клинической картины шизофрении. Полученные результаты предполагают специфичность влияния рассмотренных полиморфных вариантов на нарушенное нейропсихическое развитие, что играет важную роль в этиологии шизофрении и подтверждает правомочность выделения ее когнитивных фенотипов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые обнаружены ассоциации полиморфных вариантов *BDNF* rs6265 и *MAPK* rs8136867 с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией, а также полиморфных вариантов *BDNF* rs6265, *BDNF* rs11030104, *MAPK* rs8136867 и *CREB1* rs6740584 с результативностью в субтестах батареи

BACS. Полученные данные еще раз доказывают участие генетических факторов в НКД при шизофрении. Дальнейшие исследования позволят выявить надежные генетические маркеры шизофрении и сопутствующих ей нарушений, что позволит предотвратить неблагоприятный исход шизофрении и усложнение социальной реадаптации больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Javitt D.C. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023;63:119–141. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-093250.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.) <https://icd.who.int/>. Accessed 10 Apr. 2025.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). Washington DC: American Psychiatric Publishing Incorporated, 2022. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425787.
- Rangel A., Muñoz C., Ocampo M.V., Quintero C., Escobar M., Botero S. et al. Neurocognitive subtypes of schizophrenia. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2015;43(3):80–90.
- Javitt D.C., Zukin S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1991;148(10):1301–1318. DOI: 10.1176/ajp.148.10.1301.
- Garrido R., Springer J.E., Hennig B., Toborek M. Apoptosis of spinal cord neurons by preventing depletion nicotine attenuates arachidonic acid-induced of neurotrophic factors. *J. Neurotrauma*. 2003;20(11):1201–12113. DOI: 10.1089/089771503322584628.
- Woo E., Sansing L.H., Arnsten A.F.T., Datta D. Chronic stress weakens connectivity in the prefrontal cortex: architectural and molecular changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021;5:24705470211029254. DOI: 10.1177/24705470211029254.
- 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):44–53. DOI: 10.26617/1810-3111-2022-3(116)-44-53.
- Barfield E.T., Gourley S.L. Prefrontal cortical trkB, glucocorticoids, and their interactions in stress and developmental contexts. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018;95:535–558. DOI: 10.1016/j.neubiorev.
- Losenkov I.S., Ivanova S.A., Vyalova N.M., Simutkin G.G., Bokhan N.A. The content of the AKT1/GSK-3 signal pathway proteins in peripheral blood mononuclear cells in patients with affective disorders. *Neurochemical Journal*. 2014;8(3):208–213. DOI: 10.1134/S1819712414030106 .
- Fei E., Chen P., Zhang Q., Zhong Y., Zhou T. Protein kinase B/Akt1 phosphorylates dysbindin-1A at serine 10 to regulate neuronal development. *Neuroscience*. 2022;490:66–78. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.01.025.
- Calati R., Salvina Signorelli M., Balestri M., Marsano A., De Ronchi D., Aguglia E., Serretti A. Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical

- trials. *J. Affect. Disord.* 2013;147(1-3):1–8. DOI: 10.1016/j.jad.2012.11.053.
13. Hettema J.E., Hendricks P.S. Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2010;78(6):868–884. DOI: 10.1037/a0021498.
 14. Farsi Z., Sheng M. Molecular mechanisms of schizophrenia: Insights from human genetics. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2023;81:102731. DOI: 10.1016/j.conb.2023.102731.
 15. Owen M.J., Legge S.E., Rees E., Walters J.T.R., O'Donovan M.C. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(9):3638–3647. DOI: 10.1038/s41380-023-02293-8.
 16. Singh S., Roy D., Marzouk T., Zhang J.P. Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2022;12(4):414. DOI: 10.3390/brainsci12040414.
 17. Mamtani H., Pathak H., Sakhardande K.A., Gowda G.S., Mulyala K.P., Moirangthem S. et al. Can peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) be a potential biomarker of suicide risk in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 2022;243:203–205. DOI: 10.1016/j.schres.2022.03.010.
 18. Nieto R.R., Carrasco A., Corral S., Castillo R., Gaspar P.A., Bustamante M.L., Silva H. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front. Psychiatry.* 2021;12:662407. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.662407.
 19. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Давыдов А.А., Дубровская В.В., Семке А.В. и др. Связь суициального поведения и безнадежности с акатизий у больных шизофренией. *Суицидология.* 2018;3(32):63–70. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-63-70.
 20. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276.
 21. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001:238.
 22. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией». *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;20(3):13–19.
 23. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г. Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В. и др. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в Томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал.* 2021;82:137–152. DOI: 10.17223/17267080/82/8.
 24. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003;112:257–269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
 25. Hariri A.R., Goldberg T.E., Mattay V.S., Kolachana B.S., Callicott J.H., Egan M.F., Weinberger D.R. Brain derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J. Neurosci.* 2003;23:6690–6694. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-17-06690.2003.
 26. Dempster E., Toulopoulou T., McDonald C., Bramon E., Walshe M., Filbey F. et al. Association between BDNF val-66met genotype and episodic memory. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005;134B(1):73–75. DOI: 10.1002/ajmg.b.30150.
 27. Goldberg T.E., Iudicello J., Russo C., Elvevåg B., Straub R., Egan M.F., Weinberger D.R. BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d' in verbal recognition memory at short and long delays. *Biol. Psychol.* 2008;77(1):20–24. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.08.009.
 28. Huang R., Huang J., Cathcart H., Smith S., Poduslo S.E. Genetic variants in brain-derived neurotrophic factor associated with Alzheimer's disease. *J. Med. Genet.* 2007;44(2): e66. DOI: 10.1136/jmg.2006.044883.
 29. Windham I.A., Cohen S. The cell biology of APOE in the brain. *Trends Cell Biol.* 2024;34(4):338–348. DOI: 10.1016/j.tcb.2023.09.004.
 30. Aureli A., Del Beato T., Sebastiani P., Marimpietri A., Melillo C.V., Sechi E., Di Loreto S. Attention-deficit hyperactivity disorder and intellectual disability: a study of association with brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010;23(3):873–880. DOI: 10.1177/039463201002300323.
 31. Mostert J.P., Koch M.W., Heerings M., Heersema D.J., De Keyser J. Therapeutic potential of fluoxetine in neurological disorders. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14:153–164.
 32. Drechsler R., Brem S., Brandeis D., Grünblatt E., Berger G., Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics.* 2020;51(5):315–335. DOI: 10.1055/s-0040-1701658.
 33. Schimmelmann S.G., Friedel S., Dempfle A., Warnke A., Lesch K.P., Walitza S. et al. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J. Neural. Transm.* 2007;114:523–526. DOI: 10.1007/s00702-006-0616-1.
 34. Xu X., Mill J., Zhou K., Brookes K., Chen C.K., Asherson P. Family-based association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in UK and Taiwanese samples. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B:83–86.
 35. Lee J., Laurin N., Crosbie J., Ickowicz A., Pathare T., Malone M. et al. Association study of the brain-derived neurotropic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007;144B(8):976–981. DOI: 10.1002/ajmg.b.30437.
 36. Sanchez-Mora C., Ribases M., Ramos-Quiroga J.A., Casas M., Bosch R., Boreatti-Hümmer A. et al. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010;153B: 512–523.
 37. Calabro M., Mandelli L., Crisafulli C., Sidoti A., Jun T.Y., Lee S.J., et al. Genes involved in neurodevelopment, neuroplasticity, and bipolar disorder: CACNA1C, CHRNA1, and MAPK1. *Neuropsychobiology.* 2016;74(3):159–168. DOI: 10.1159/000468543.

38. Calati R., Crisafulli C., Balestri M., Serretti A., Spina E., Calabro 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;44:271–278. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.005.
39. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J., Eisch A.J., Gold S.J., Monteggia L.M. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002;34:13–25.
40. Mercier G., Lennon A.M., Renouf B., Dessouroux A., Ramauge M., Courtin F. et al. MAP kinase activation by fluoxetine and its relation to gene expression in cultured rat astrocytes. *J. Mol. Neurosci.* 2004;24:207–216.
41. Fumagalli F., Molteni R., Calabrese F., Frasca A., Racagni G., Riva M.A. Chronic fluoxetine administration inhibits extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation in rat brain. *J. Neurochem.* 2005;93:1551–1560.
42. Qi X., Lin W., Li J., Li H., Wang W., Wang D. et al. Fluoxetine increases the activity of the ERK–CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim stress. *Neurobiol. Dis.* 2008;31: 278–285.
43. Lin T.Y., Yang T.T., Lu C.W., Wang S.J. Inhibition of glutamate release by bupropion in rat cerebral cortex nerve terminals. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35(2):598–606. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.029.
44. Batinic B., Ristic I., Zugic M., Baldwin D.S. Treatment of Symptom clusters in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder with the dopamine D3/D2 preferring partial agonist cariprazine. *Front. Psychiatry.* 2021;12:784370. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.784370.
45. Casey A.B., Cui M., Booth R.G., Canal C.E. «Selective» serotonin 5-HT2A receptor antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 2022;200:115028. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115028.
46. Price R.B., Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol. Psychiatry.* 2020;25(3):530–543. DOI: 10.1038/s41380-019-0615-x.

Вклад авторов

Корнетов А.Н. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи. Тигунцев В.В. – лабораторные исследования, написание текста рукописи. Галкин С.А. – статистический анализ данных. Михалицкая Е.В. – пробоподготовка, лабораторные исследования. Агарков А.А. – клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки. Бойко А.С. – обзор публикаций по теме статьи, ведение базы данных. Корнетова Е.Г. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Иванова С.А. – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

Тигунцев Владимир Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, cristall2009@live.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Галкин Станислав Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение аддиктивных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, s01091994@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Михалицкая Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, uzen63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Агарков Алексей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, alagarkov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-7350-3360>.

Бойко Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, anastasya-iv@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2955-9057>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, руководитель отделения эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья. Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, [http://orcid.org/0000-0002-5179-9727](https://orcid.org/0000-0002-5179-9727)

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ivanovaniipz@gmail.com, [http://orcid.org/0000-0001-7078-323X](https://orcid.org/0000-0001-7078-323X)

(✉) **Корнетов Александр Николаевич**, alkornetov@gmail.com

Поступила в редакцию 14.04.2025;
одобрена после рецензирования 05.08.2025;
принята к публикации 09.09.2025