НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Дмитриева Елена Михайловна

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

1.5.4 – биохимия

Научный руководитель:
Кандидат медицинских наук
Смирнова Людмила Павловна

Томск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13
1.1. Современные взгляды на патогенез шизофрении и расстройств шизофренического спектра 13
1.2. Протеомные технологии в изучении патогенеза психических расстройств 27
1.3. Современные достижения в области поиска белковых биомаркеров психических расстройств в сыворотке крови 35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 47
2.1. Общая характеристика всех лиц, включенных в исследование 47
2.2. Дизайн исследования 49
2.3. Методы исследования 50
2.3.1. Методы психометрического обследования 51
2.3.2. Лабораторные методы 51
2.4. Биоинформатический анализ 59
2.5. Статистическая обработка результатов 60
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА 61
3.1. Основные клинические характеристики обследованных лиц 61
3.1. Сравнительный протеомный анализ белковых профилей сыворотки крови у исследуемых групп 64
ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ ТАРГЕТНЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ 91
4.1. Основные характеристики обследованных лиц 91
4.2. Содержание белка DCLK1 у больных шизофренией и здоровых лиц 93
4.3. Содержание белка RIPK1 у больных шизофренией и здоровых лиц 97
ГЛАВА 5. 12-Й БЕЛОК, СОДЕРЖАЩИЙ АНКИРИНОВЫЕ ПОВТОРЫ, КАК ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР ПРОСТОЙ ШИЗОФРЕНИИ 103
5.1. Основные клинические характеристики обследованных лиц 103
5.2. Количественная оценка 12-ого белка, содержащего анкириновые повторы, в общей группе больных шизофренией и в группах сравнения 105
5.3. Количественная оценка ANKRD12 у больных простой и параноидной шизофренией и в группе контроля 109

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 115
ВЫВОДЫ 121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 125
ПРИЛОЖЕНИЯ 171
Приложение А 171
Приложение Б 172
Приложение В 175
Приложение Г 177
Приложение Д 178
Приложение Е 182
Приложение Ж 185
Приложение И 186
Приложение К 188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Шизофрения и расстройства шизофренического спектра являются мультифакториальными заболеваниями, приводящими к стойкому нарушению социальной адаптации и трудоспособности больных в молодом возрасте (Шмуклер А.Б., 2017; Charlson F.J. et al., 2018). Основным препятствием в разработке высокоэффективных тактик лечения является отсутствие в диагностических критериях современных данных об этиопатогенезе заболеваний (Tandon R. et al., 2013; Faiad Y. et al., 2018). Включение биомаркеров или панелей биомаркеров в критерии диагностики обеспечит объективность диагноза, а также позволит разделить широкие диагностические категории на подгруппы.

В настоящее время изучение протеома и метаболома в широком масштабе является одним из наиболее информативных отражений биологического функционирования организма. Протеом представляет собой весь набор белков, которые вырабатываются или модифицируются организмом, а также изменяются в зависимости от возраста, стресса и факторов окружающей среды, что может коррелировать с поведенческим фенотипом и симптомами заболевания (Незнанов Н.Г. и др., 2020). Таким образом, протеом может отражать динамические патофизиологические процессы.

Диагностические тесты на основе протеомных биомаркеров предполагается использовать для повышения точности диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания, для определения вариантов лечения и ответа на терапию. Однако маловероятно, что дифференциальная диагностика расстройств шизофренического спектра будет возможна только по одному специфическому биомаркеру. Создание панели маркеров будет являться более точной и чувствительной диагностической системой, отвечающей таким требованиям, как воспроизводимость в клинических условиях, экономическая доступность и использование неинвазивных материалов, таких как плазма, сыворотка, моча и слюна (Martins-de-Souza D., 2013; Garcia S. et al., 2016; Узбеков М.Г. и др., 2016). Учитывая неоднородность симптомов внутри нозологии, биомаркеры могут помочь в стратификации пациентов на основе молекулярных подтипов, что позволит эффективней подбирать лекарственную терапию. Основные вопросы создания диагностических панелей сегодня решаются с помощью протеомных методов. Однако в большей части протеомных исследований рассматриваются белки аполипопротеины, связанные с воспалением, иммуноглобулины или нейротрофины, которые являются высокоэкспрессируемыми и в основном могут использоваться в качестве прогностических маркеров заболевания, но не претендуют на роль специфического биомаркера для

конкретной нозологии (Stelzhammer V. et al., 2014; Узбеков М.Г. и др. 2016). В мире крайне мало работ направленно на изучение так называемых минорных белков или белков с низким содержанием, которые являются специфичными для тканей или клеток, в том числе клеток мозга, и, следовательно, обладающих большим диагностическим потенциалом (Anderson N.L., Anderson N.G., 2002).

Сосредоточенность на изучении только высокоэкспрессируемых белков является не единственной проблемой современных протеомных исследований расстройств шизофренического спектра. В мировой литературе представлено мало работ по сравнительному протеомному анализу между отдельными подтипами расстройств шизофренического спектра, к примеру, шизоаффективное расстройство не изучается отдельно, а включаются в исследования пациентов с шизофренией с позитивными симптомами (Boerrigter D. et al., 2017; Mahadevan J. et al., 2017). Отсутствуют работы, изучающие отдельно протеом больных простой шизофренией, а также изучение взаимосвязи между особенностями протеомного профиля и клиническими проявлениями. К данной проблеме можно отнести и использование двух разных диагностических классификаторов, что приводит к невозможности стандартизации и валидации выявленных биологических маркеров.

Научная новизна подходов к поиску биомаркеров на основе протеомного анализа неоспорима, так как невозможно найти единственный маркер для мультифакториального заболевания, а выделение наиболее значимых субстанций позволит выявить уязвимые звенья в сложном патогенезе заболевания, что имеет фундаментальное значение, и к тому же в перспективе разработать молекулярно-биологическую панель для диагностики расстройств шизофренического спектра. Именно этот методологический подход по поиску и валидизации биомаркеров в сыворотке крови в настоящее время является наиболее эффективным.

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью поиска биологических маркеров психических расстройств в сыворотке крови. Обнаружение и валидация таких молекул может стать основой для создания дополнительных параклинических методов диагностики психических расстройств, либо поспособствовать созданию таргетных мишеней для индивидуализации психофармакотерапии, что является одной из важных задач современной фундаментальной медицины.

Степень разработанности темы исследования

За последнее десятилетие существенно возросло количество исследований, отражающих различия между пациентами с диагнозом шизофрения и здоровыми людьми из контрольной группы, однако так и не было выделено ни единичных маркеров, ни диагностических панелей, которые позволили бы стратифицировать пациентов в соответствии с типом молекулярной дисфункции или в соответствии с его фенотипом.

Многие данные свидетельствуют о том, что аномалии в иммунной системе, отражающиеся в изменении уровней определенных цитокинов в крови или спинномозговой жидкости, играют роль в патогенезе шизофрении. Нейроиммунные взаимодействия в основном опосредуются цитокинами. Было высказано предположение, что продукция цитокинов повышается у больных шизофренией. Эта гипотеза была подтверждена данными нескольких исследований, которые показали, что уровни IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18 были увеличены в крови, спинномозговой жидкости и сыворотке пациентов с шизофренией (Laskaris L. et al., 2021; Enache D. et al., 2021; Zhou X. et al., 2021). Также было показано, что уровни фактора некроза опухоли α (TNF-α), трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и интерферона γ (INF-γ) и их мРНК в плазме повышены у пациентов с шизофренией (Никитина В.Б. и др., 2018; Arabska J. et al., 2020; Zhu S. et al., 2020; Corsi-Zuelli F. et al., 2020). Имеются существенные изменения в уровнях иммунореактивных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (CRP), уровни которого увеличены в сыворотке крови и спинномозговой жидкости у больных шизофренией (Orsolini L. et al., 2018; Bora E., 2019). Ввиду динамичности иммунной системы и чувствительности к внешним факторам, полезность иммунологических маркеров для диагностики и прогноза шизофрении остается под вопросом.

Заслуживающими внимания биомаркерами являются нейротрофины, такие как нейротропный фактор мозга (BDNF), нейротрофин-3 (NT-3), фактор роста нервов (NGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Особое внимание уделяется BDNF, поскольку большинство исследований указывает на снижение белка BDNF в спинномозговой жидкости, плазме и сыворотке крови (Gökçe E. et al., 2019; Di Carlo P. et al., 2019). Сообщалось, что уровни других нейротрофинов, включая NGF и рецептор NGF, VEGF и рецептор VEGFR1 также были изменены у пациентов с шизофренией (Левчук Л.А. и др., 2019; Смирнова Л.П. и др., 2019; Çakici N. et al., 2020). Однако, изменения нейротрофинов в головном мозге и на периферии не являются специфичными для пациентов с психическими расстройствами, а отражают функциональные изменения нервной системы при многих патологических состояниях.

Дальнейшие исследования образцов периферической крови продемонстрировали повышенные уровни селен-связывающего белка 1 (SELENBP1) (Chau E.J. et al., 2018). В одном из последних исследований изучалась концентрация хемоаттрактантного белка моноцитов 1 (MCP-1) у больных шизофренией (Ma J. et al., 2020). Известно, что концентрация MCP-1 у пациентов с шизофренией выше, чем у здоровых людей, и, кроме того, антипсихотическое лечение на нее не влияет (Beumer W. et al., 2012; Hong et al., S. 2017). Экспрессия белков, связанных с путём энергетического метаболизма, таких как альдолаза C (ALDOC), енолаза 1 (ENO1), нейрональная енолаза 2 (ENO2), лактатдегидрогеназа B (LDHB), фосфоглицерат мутаза 1 (PGAM1), фосфоглицераткиназа 1 (PGK1), изофермент пируваткиназы R/L (PKLR) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH), часто снижена у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой (Davison J. et al., 2017).

Гипотетические биомаркеры на сегодняшний день не позволяют провести дифференцировку между различными нозологиями. И хотя многочисленные идентифицированные биомаркеры позволили приблизиться к пониманию патофизиологического процесса, характеризующего шизофрению, их практическое клиническое применение в значительной степени ограничено.

Цель исследования – проведение сравнительного протеомного анализа сыворотки крови больных шизофренией, расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц, направленного на выявление специфичных белков в каждой исследуемой группе.

Задачи:

1. Провести сравнение протеомных профилей сыворотки крови больных параноидной и простой шизофренией, острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении, шизотипическим расстройством и здоровых лиц.
2. Установить основные классы белков для каждого изучаемого расстройства.
3. Определить основные биологические процессы и специфичные белки, участвующие в патогенезе шизофрении и расстройств шизофренического спектра.
4. Провести количественную оценку уровней потенциальных белковых маркеров для простой и параноидной шизофрении.

Научная новизна исследования

В результате исследования с использованием высокотехнологичных современных протеомных методов впервые выявлены особенности протеомного профиля сыворотки

крови больных расстройствах шизофренического спектра в сравнении со здоровыми лицами. Впервые в мире описаны особенности протеомного профиля для каждой изучаемой патологии: параноидная шизофрения, простая шизофрения, шизотипическое расстройство, острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении. У больных параноидной и простой шизофренией и шизотипическим расстройством выявлен большой процент достоверных отличий в белковом профиле от профиля здоровых лиц. Наименьшее количество достоверных отличий в белковом профиле контроля было выявлено с больными острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении.

Впервые выявлены и подробно описаны специфические особенности белковых классов и биологических процессов для каждого изучаемого расстройства. Для ряда минорных белков впервые с помощью количественной масс-спектрометрии измерены их концентрации в сыворотке крови больных простой и параноидной шизофренией и определена связь с клиническими параметрами заболевания.

В сыворотке крови больных как параноидной, так и простой шизофренией в сравнении с группой контроля впервые выявлено достоверное повышение содержания следующих белков: 12-й белок, содержащий анкириновые повторы (ANKRD12), серин/треонин-протеинкиназа DCLK1 (DCLK1), рецепторная серин/треонин-протеинкиназа 1 (RIPK1), при этом максимальное содержание этих белков выявлено в группе больных простой шизофренией.

Теоретическая и практическая значимость

Данное исследование в первую очередь имеет большое фундаментальное значение. Изучение специфических изменений белкового профиля, характеризующих определенное расстройство шизофренического спектра, будет полезно для выявления особенностей молекулярных механизмов формирования и развития изучаемых расстройств. В результате работы определены специфичные классы белков и биологические процессы, характеризующие то или иное расстройство. Таким образом, впервые дана подробная биохимическая характеристика белкового профиля расстройств шизофренического спектра в сравнительном аспекте. Выявленные белки позволят оценить вклад того или иного биохимического механизма в патогенез заболевания.

Кроме этого, работа имеет большую практическую значимость. На основе представленных результатов разработан, получен и внедрен в практику патент РФ № 2569741 «Лабораторный способ диагностики шизотипического расстройства».

Разработаны и внедрены в клиническую практику новые медицинские технологии: «Лабораторная диагностика шизотипического расстройства на основе определения количества глутамата в сыворотке крови» и «Лабораторный метод дифференциальной диагностики шизофрении и острого полиморфного психотического расстройства на основе электрофоретического анализа белков сыворотки крови». Результаты внедрены в лечебно-реабилитационный процесс отделения расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

На основе полученных результатов по изменению концентраций минорных белков DCLK1, RIPK1 и ANKRD12, эти белки могут быть использованы, как потенциальные биомаркеры для дифференциальной диагностики простой и параноидной шизофрении. Кроме того, белок ANKRD12, определяемый в сыворотке крови с помощью ИФА, может быть использован как дополнительный лабораторный критерий в клинической практике.

Кроме того, уникальные результаты данного исследования могут стать теоретической основой для разработки параклинических критериев диагностики психических расстройств. Использование знаний о протеомных профилях позволит назначать лекарственную терапию с учётом типа молекулярной дисфункции или в соответствии с фенотипом у конкретного пациента, что будет способствовать переходу к персонализированной терапии и улучшит прогноз у пациентов с инвалидизирующими диагнозами. Таким образом, основные результаты диссертационной работы могут быть использованы в качестве мишеней для разработки молекулярной таргетной терапии.

Методология и методы исследования

Комплексное исследование было выполнено на базе НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (директор – академик РАН, профессор, д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ Н. А. Бохан). Формирование групп пациентов для исследования и клиническая верификация диагноза выполнена в клиниках НИИ психического здоровья на базе отделения эндогенных расстройств (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор А. В. Семке). Экспериментальная часть исследования проводилась на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С.А. Иванова). Масс-спектрометрический анализ проводили на базе центра коллективного пользования «Протеом человека» (руководитель – к.б.н. О. В. Тихонова) в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-

исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» г. Москва (директор – д.б.н. Е. А. Пономаренко).

Из участников исследования было сформировано 5 групп: пациенты с диагнозом параноидная шизофрения (F20.0); пациенты с диагнозом простая шизофрения (F20.6); пациенты с диагнозом шизотипическое расстройство (F21); пациенты с диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) и группа здоровых лиц. В качестве биологического материала использовалась сыворотка крови.

Основные методы исследования:

1. Клинические методы.
2. Лабораторные методы (Иммуноаффинная жидкостная хроматография. Электрофорез по методу Лэммли. Ферментативный гидролиз белков в полиакриламидном геле. Ферментативный гидролиз белков в растворе. Масс-спектрометрический анализ белков. Количественный масс-спектрометрический анализ с использованием синтетических пептидных стандартов. Определение количества 12 белка, содержащего анкириновые повторы в сыворотке крови методом ИФА.
3. Методы биоинформатики.
4. Методы математической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Впервые выявлен высокий уровень значимости различий между протеомными профилями сыворотки крови больных параноидной и простой шизофренией, острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении, шизотипическим расстройством и здоровых лиц.
2. Определены биологические процессы, характеризующие каждую группу больных: для параноидной шизофрении это процессы трансляции и транскрипции; для простой шизофрении – катаболический метаболизм, межклеточное взаимодействие и везикулярный транспорт; для шизотипического расстройства – рост и развитие нейронов; для острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении – белки клеточной гибели.
3. На роль биологических маркеров простой шизофрении предложены белки DCLK1, RIPK1 и ANKRD12 на основании значимого повышения их концентрации в сыворотке крови.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов, представленных в работе, обоснована достаточным объемом выборок, применением современных методов исследования, высокотехнологичного оборудования и подтверждена адекватными методами статистической обработки.

Результаты проведенных исследований докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Российский форум с международным участием "Актуальные вопросы фундаментальной медицины" (Екатеринбург, 23-25 октября 2014 г.); VII Российский симпозиум «Белки и пептиды» (Новосибирск, 12-17 июля 2015 г.); XVI съезд психиатров России (Казань, 23-26 сентября 2015 г.); 9th Central and Eastern European Proteomic Conference (CEEPC) (Poznan, Poland, 15-18 June 2015); “Mental Health, Direction and Challenges” WPA Regional Conference (Tbilisi, 27-30 April 2016); The 10th International Multiconference «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\ Systems Biology» (Novosibirsk, 29 August - 2 September 2016); Научно-практическая конференция с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (Санкт-Петербург, 18-19 мая 2017 г.); 6th European Conference on Schizophrenia Research: Advancing Research-Promoting Recovery (Германия, Берлин, 14-16 сентября 2017 г.); International Conference «Clinical Proteomics. Postgenome Medicine» (Москва, 30 октября-1 ноября 2017 г.); 4-я Костромская Всероссийская школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья с международным участием (Кострома, 17-19 апреля 2018 г.); IV Российская конференция с международным участием: Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии (Томск 22-23 мая 2018 г.); The 11th International Multiconference «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\ Systems Biology» (20-25 Aug. 2018, Novosibirsk, Russia); 31 ECNP Congress (Barcelona, Spain, 5-6 October 2018); 27th European Congress of Psychiatry (Warsaw, Poland, 6-9 April 2019); XIV Всероссийская Школа молодых психиатров "Суздаль-2019"(Суздаль, 17-22 апреля 2019 г.); 32nd ECNP Congress (Copenhagen, Denmark 7-10 September 2019); II Объединенный научный форум, включающий VI Съезд биохимиков России, VI Съезд физиологов СНГ и XII Съезд иммунологов и аллергологов СНГ совместно с Конгрессом РААКИ (Сочи, 1-6 октября 2019 г.); 28th European Congress of Psychiatry (4-7 July 2020, Madrid); 33rd ECNP, Virtual (12-15 September 2020).

Исследования выполнены при поддержке грантов: Совместный интеграционный проект СО РАН и СО РАМН №5 от 09 февраля 2012 года «Медицинская протеомика: поиск маркеров социально значимых психических расстройств (2012-2014 годы)»; Грант

РНФ № 14-15-00480 «Поиск ключевых биомаркеров патогенеза социально значимых эндогенных психических расстройств» (2014-2016 гг.); Грант РНФ № 18-15-00053 «Поиск периферических маркёров ассоциированных с нарушением миелинизации головного мозга и патогенезом заболевания при шизофрении» (2018-2020 гг.); Стипендия Президента Российской Федерации (СП-845.2018.4) молодым ученым и аспирантам по теме «Изучение протеомного состава сыворотки крови больных шизофренией» (2018-2020 гг.).

Личный вклад автора

Автор сама разрабатывала план исследования, самостоятельно изучила отечественную и зарубежную литературу по протеомным исследованиям психических расстройств, и отразила современное состояние в обзоре литературы. Автор принимала участие в планировании сбора образцов крови от здоровых доноров и пациентов, проводимом на базе отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, а также формировала группы пациентов на основе данных клинического обследования, проведенного врачами-психиатрами отделения эндогенных расстройств. Автор лично выполнила весь лабораторный блок исследования, включая обработку данных масс-спектрометрического анализа. Автор сформировала базу данных, содержащую результаты клинико-диагностического обследования и результаты лабораторных исследований. Автор лично осуществила анализ полученных результатов, обобщение и опубликование результатов, написание статей и текста диссертации.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, из которых: 5 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ; одна статья в международной печати; 1 патент на изобретение РФ, 2 медицинские технологии.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, приложений. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 6 рисунками. Библиографический указатель включает 449 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные взгляды на патогенез шизофрении и расстройств шизофренического спектра

Шизофрения – это расстройство, часто характеризующееся позитивными, когнитивными и негативными симптомами, которые могут иметь разные нейробиологические основы (Rolls E.T., 2012). Шизофрения поражает примерно 1% населения мира и является заболеванием, требующим больших медицинских ресурсов из-за раннего начала и высокой хронизации процесса (Hany M. et al., 2020). Шизофрения проявляется разными клиническими фенотипами, гетерогенность которых препятствует полному пониманию ее патофизиологии (Коцюбинский, А.П. и др., 2016; Richetto J. et al., 2021).

Основной аргумент в пользу поиска биомаркеров шизофрении заключается в том, что диагноз основывается на результатах клинического интервью квалифицированным врачом-психиатром, что делает процесс постановки диагноза в значительной степени субъективным. Системы классификации DSM 5 и МКБ-10 основываются на том, что психические расстройства, такие как шизофрения, представляют собой отдельные заболевания с общими основными причинами, и могут быть определены с помощью критериев, основанных на симптомах (Tandon R. et al., 2013; Batinic B. et al., 2019). Однако в клинической практике симптомы не всегда связаны с определенными заболеваниями. Например, существуют ситуации, в которых у пациентов могут проявляться симптомы характерные для шизофрении, но вызваны они рядом других состояний, таких как травма, употребление психотропных препаратов, инфекционные заболевания или метаболические состояния (Lyketsos C.G. et al., 2007; Rabey J.M., 2009; Nguyen N.D. et al., 2013; Sivanesan E. et al., 2016; Шмуклер А.Б. и др., 2019; Пашковский В.И. и др., 2021). Классическим примером ошибочного выставления диагноза, и соответственно неправильного назначения терапии, является анти-NMDA-рецепторный энцефалит, клиническая картина которого на начальной стадии, которая может длиться несколько месяцев, часто соответствует клинической картине параноидной шизофрении, фебрильной шизофрении и кататонической шизофрении (Graus F. et al., 2016; Шмуклер А.Б. и др. 2019; Конорева А.Е., и др. 2020; Мурашко А.А., и др. 2020). После появления неврологической симптоматики диагноз и лечение пересматриваются, но время упущено, и полученные повреждения нейронов уже могут быть необратимы. Кроме того, в процессе развития заболевания диагноз может меняться, и в ряде исследований описаны случаи с высоким процентом перехода от одного диагноза к другому, а также данные о том, что только

половина пациентов остаются с первоначальным диагнозом (Chan M.K. et al., 2015; Lopez-Castroman J. et al., 2019). Включение продромального синдрома как возможного диагностического критерия позволило бы диагностировать шизофрению на ранних сроках. Однако известно, что у более 70% лиц с характерным продромом не происходит манифестации шизофренического процесса (Fusar-Poli P. et al., 2014), и постановка диагноза скорее повлечет назначение нерелевантного лечения и усугубит стигматизацию.

Современные представления о шизофрении все больше признают ее гетерогенность, и участие в патогенезе множества биологических механизмов. До недавнего времени исследования биологических основ шизофрении были сосредоточены главным образом на роли основных нейротрансмиттерных систем, включая дофаминовую, серотониновую, норадреналиновую, глутаматную и γ-аминомасляную (ГАМК) (Иванова С.А. и др., 2018; Boksha I.S. et al., 2018; Клюшник Т.П. и др., 2021). Однако за последние десять лет внимание исследователей сместилось к другим возможным механизмам развития шизофрении. Значительно возрос интерес к эндоканнабиноидной и кинурениновой системам, а также к дизонтогенетической гипотезе.

Эндоканнабиноидная система состоит из двух каннабиноидных рецепторов 1 и 2 типа (CB1R и CB2R), двух основных медиаторов – N-арахидоноилэтаноламина (анандамид/AEA) и 2-арахидоноилглицерола (2-AG), двух метаболических ферментов, амидгидролазы жирных кислот (FAAH) и моноацилглицероллипазы (MAGL), которые гидролизуют AEA и 2-AG соответственно, и двух основных синтезирующих ферментов – N-ацилфосфатидилэтаноламин-фосфолипазы D (NAPE-PLD) и диацилглицероллипазы (DAGL), которые синтезируют AEA и 2-AG соответственно. Правильное взаимодействие между всеми элементами играет важную роль в развитии центральной нервной системы, синаптической пластичности и поддержании когнитивных, поведенческих, эмоциональных и других физиологических процессов (Mechoulam R., Parker L.A., 2013; Lu H.C., Mackie K., 2016). CB1R является наиболее распространенным каннабиноидным рецептором в головном мозге и находится в мозжечке, гиппокампе и префронтальной коре (Zou S., Kumar U., 2018). CB1R участвует в регуляции уровня возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров, включая ацетилхолин, норадреналин и дофамин, а также действует как тормозный нейромодулятор для высвобождения ГАМК (Fletcher-Jones A. et al., 2020). CB2R экспрессируется в гиппокампе, стриатуме, миндалине и мозжечке (Roche M., Finn D.P., 2010; Chen D.J. et al., 2017). В настоящее время предполагается, что CB2R принимают участие в работе иммунной системы и выполняют защитные функции в головном мозге, так как было продемонстрировано, что их экспрессия увеличивается при

повреждении нейронов головного мозга и воспалении (Miller L.K., Devi L.A., 2011; Pacher P., Mechoulam R., 2011).

Интересны данные о том, что каннабиноидные рецепторы влияют на функционирование других нейротрансмиттерных систем (El Khoury M.A. et al., 2012). CB1R обладают способностью димеризоваться с дофаминовыми D2-рецепторами (Kearn C.S. et al., 2005; Marcellino D. et al., 2008). По отдельности каждый рецептор приводит к активации G-белка, ингибированию аденилатциклазы и снижению уровня цАМФ в клетке. Однако активация комплекса CB1R-D2 рецепторов приводит к увеличению цАМФ (Kearn C.S. et al., 2005). Таким образом, димеризация каннабиноидных рецепторов с DA-рецепторами вызывает нейрохимические процессы, которые отличаются от процессов, реализуемых рецепторами по отдельности. Такая связь крайне интересна, особенно учитывая способность агонистов каннабиноидов вызывать увеличение концентраций дофамина (Canazza I. et al., 2016; Ossato A. et al., 2017), что приводит к нарушению функционирования ГАМК-ергических интернейронов в гиппокампе, и сказывается на способности к обучению и обработке сенсорной информации (Volkow N.D. et al., 2017).

В ряде исследований отражена способность эндоканнабиноидной системы контролировать активность NMDAR через сигнальные пути (Liu Q. et al., 2009; Neuhofer D. et al., 2020), хотя другие исследования показывают, что этот контроль является результатом прямой физической связи между CB1R и субъединицей NR1 NMDAR (Sánchez-Blázquez P. et al., 2014). CB1R в основном локализуется в пресинаптической мембране, но имеются иммуноцитохимические и ультраструктурные доказательства того, что CB1R существуют и на постсинаптической мембране (Hohmann A.G. et al., 1999; Salio C. et al., 2002) в непосредственной близости с белками NMDAR (Marchalant Y. et al., 2008). Пресинаптические CB1R могут снижать высвобождение глутамата в синаптическую щель, тогда как постсинаптические CB1R могут мешать внутриклеточной передаче сигналов NMDAR (Liu Q. et al., 2009; Hampson R.E. et al., 2011; Sánchez-Blázquez P. et al., 2014), тем самым негативно регулируя активность глутаматных рецепторов путем прямого ингибирования тока ионов кальция (Zhuang S.Y. et al., 2005; Liu Q. et al., 2009).

Многие клинические и нейробиологические данные свидетельствуют о том, что эндоканнабиноиды участвуют в дисфункции NMDAR и, следовательно, в патофизиологии шизофрении (Zuardi A.W., 2006; Leweke F.M., Koethe D., 2008). Генетические и посмертальные исследования, изучающие нейрохимические изменения в мозге пациентов с шизофренией, доказали роль генов каннабиноидных рецепторов (*CNR1* и *CNR2*) в развитии психотических и шизофренических симптомов (Ishiguro H. et al., 2010; Fervaha G. et al., 2014). Полиморфизм генов *CNR1* и *CNR2* связывают с шизофреническими

симптомами, гебефренической шизофренией и реакциями на лекарственную терапию (Martínez-Gras I. et al., 2006; Chavarría-Siles I. et al., 2008; Leweke F.M., Koethe D., 2008; Chavarría-Siles I. et al., 2008; Ishiguro H. et al., 2010; Suárez-Pinilla P. et al., 2015).

В пользу эндоканнабиноидной теории свидетельствуют данные о содержании AEA и 2-AG в спинномозговой жидкости (СМЖ) и плазме крови больных шизофренией. AEA обнаруживается в относительно высокой концентрации в СМЖ у пациентов с острой параноидной шизофренией (Giuffrida A. et al., 2004), и значительным падением уровней AEA при клинической ремиссии заболевания (De Marchi N. et al., 2003). Обнаружены повышенные уровни AEA в СМЖ при раннем психозе. Также показано, что происходит повышение концентрации AEA в плазме и СМЖ у пациентов с шизофренией с одновременным снижением AEA в различных отделах мозга. Таким образом, повышенные уровни AEA в СМЖ, но не в мозге, могут играть защитную роль на ранних стадиях шизофрении и могут служить адаптивным механизмом противодействия дофаминергической гиперактивности (Giuffrida A. et al., 2004). Исследования на животных моделях шизофрении обнаружили значительное повышение уровня 2-AG в префронтальной коре (Vigano D. et al., 2009; Guidali C. et al., 2011). В нескольких исследованиях сообщалось, что агонисты CB1R могут снижать глутаматергическую синаптическую передачу в нескольких областях мозга, включая префронтальную кору (Auclair N. et al., 2000). Фактически, целостность префронтальной коры имеет важное значение в когнитивных процессах, и глутамат играет центральную роль в деятельности этой структуры мозга (Vigano D. et al., 2009). Известно, что 2-AG уменьшает выброс глутамата в мозг (Melis M. et al., 2004; Katona I. et al., 2006), и более высокий уровень 2-AG в определенных областях мозга может представлять собой адаптивный механизм, направленный на противодействие глутаматергической гиперактивности при шизофрении. Представление о том, что 2-AG участвует в когнитивных нарушениях, связанных с негативными симптомами шизофрении, также подтверждается постмортальными исследованиями тканей головного мозга, свидетельствующими о значительном увеличении уровня 2-AG в префронтальной коре у пациентов с шизофренией. Хотя в вышеупомянутых исследованиях сообщалось об изменении уровня 2-AG в мозге при шизофрении, в других исследованиях не было продемонстрировано каких-либо изменений в плазме или СМЖ у пациентов с шизофренией (Potvin S. et al., 2008). В целом эти данные предполагают защитную роль AEA и 2-AG при остром психозе. Основной вопрос заключается в том, связаны ли эти изменения в AEA с психозом или являются следствием развития заболевания.

Участие эндоканнабиноидной системы в этиологии и патофизиологии психических расстройств неоспоримо, но вследствие тесного взаимодействия с другими нейротрансмиттерными и нейрогормональными системами, а также специфической нейроанатомической локализации компонентов, не позволяет определить эндоканнабиноидную систему как основную в развитии психических расстройств.

Альтернативной гипотезой патогенеза шизофрении является нарушение обмена кинуреновой кислоты. Кинурениновый путь наиболее известен своей связью с воспалительными заболеваниями. Многие из его метаболитов, вместе называемых «кинуренинами», играют ключевую роль в иммунорегуляции и влияют на различные физиологические системы. Начинается кинурениновый путь с метаболизма триптофана, часть которого превращается в серотонин, а часть в кинуренин (KYN) и продукты его распада, 3-гидроксикинуренин (3HK), 3-гидроксиантраниловую кислоту (3HAA), хинолиновую кислоту (QA), NAD+ и кинуреновую кислоту (KynA) (Cervenka I. et al., 2017). Почти все метаболиты кинуренинового пути обладают широким спектром биологических эффектов и связаны с многочисленными заболеваниями, такими как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, биполярное аффективное расстройство и шизофрения (Lovelace M.D. et al., 2016; Lim C.K. et al., 2017; Erhardt S. et al., 2017). Наиболее интересными продуктами распада считаются холиновая и кинуреновая кислоты. Кинуреновая кислота обладает нейропротекторными свойствами, выступая конкурентным ингибитором ионотропных рецепторов глутамата (Fukuwatari T. et al., 2020). Холиновая кислота, наоборот, может приводить к глутаматной эксайтотоксичности, индуцируя гибель нейрональных клеток (Braidy N. et al., 2021). Провоспалительные цитокины повышают экспрессию индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), которая катализирует превращение триптофана в кинуренин. Увеличение экспрессии IDO проходит посредством активации рецептора гамма-интерферона (IFN-γR), толл-подобного рецептора 4 (TLR4), рецептора интерлейкина 1 бета (IL-1R) и рецептора фактора некроза опухоли альфа (TNFR) (Babcock T.A., Carlin J.M., 2000; Connor T.J. et al., 2008; Zunszain P.A. et al., 2012). При активации иммунного ответа возрастает необходимость в NAD+ и, следовательно, в увеличении синтеза холиновой кислоты. Нейротоксичность может быть результатом неспособности адекватно метаболизировать QA после его образования. Вероятно, когда QA продуцируется с большей скоростью, чем его превращение в NAD+, QA накапливается в токсичных концентрациях. Конкурирующие действия KynA и QA на рецептор NMDA могут объединять нейротрансмиттерные гипотезы с гипотезой воспаления.

Дофаминовая гипотеза изначально рассматривала психоз и шизофрению как нарушение дофаминергической нейротрансмиссии в полосатом теле, возникающее в результате повышенного синтеза дофамина (Howes O. et al., 2015). Со временем эта модель была дополнена с учетом эффектов неконкурентных антагонистов рецепторов NMDA. Дофаминовые нейроны регулируются глутаматергическими проекциями дофаминовых ядер среднего мозга, что делает их потенциально чувствительными к изменениям глутаматергической функции (Miller D.W., Abercrombie E.D., 1996). Предполагается, что дисфункция дофаминовой системы, наблюдаемая при шизофрении, может быть вторичной по отношению к измененной глутаматергической нейротрансмиссии (McGuire P. et al., 2008). KynA является единственным известным эндогенным антагонистом рецепторов NMDA, следовательно, увеличение синтеза KynA отразится на глутаматергической и дофаминергической нейротрансмиссии, и может стать причиной развития психоза и шизофрении. Предположение подтверждается повышенной нейрональной активностью дофаминовых нейронов среднего мозга на животных моделях, при экспериментальном увеличении центральных уровней KynA (Nilsson L.K. et al., 2006). У пациентов с шизофренией наблюдается повышенный уровень KynA в префронтальной коре и спинномозговой жидкости (Pedraz-Petrozzi B. et al., 2020). Согласно доклиническим данным, повышение KynA может привести к поведенческим изменениям и изменениям нейротрансмиссии, связанным с шизофренией, таким как когнитивный дефицит и нарушение глутаматергической, ГАМК-ергической, холинергической и дофаминергической нейротрансмиссии (Pocivavsek A. et al., 2011; Wonodi I. et al., 2014; Beggiato S. et al., 2014; Pershing M.L. et al., 2015). Влияние KynA на дофаминовую систему было показано в экспериментах с использованием амфетамина. KynA оказывает усиливающее действие на вызванное амфетамином высвобождение дофамина посредством механизма, включающего снижение ингибирования амфетамином скорости возбуждения дофаминовых нейронов вентральной тегментальной области (Liu X.C. et al., 2014).

В кинурениновом пути важную роль играют астроциты т.к. синтез KynA в мозге млекопитающих происходит исключительно в астроцитах (Guillemin G.J. et al., 2001). Кроме того, астроциты, продуцирующие KynA, расположены близко к стенкам капилляров и перицитам гематоэнцефалического барьера, что позволяет им эффективно транспортировать избыток кинуренина из кровотока (Owe-Young R., et al., 2008). Активация астроцитов может увеличить продукцию KynA. В подтверждение этого у пациентов с шизофренией было обнаружено повышение уровня S100B, маркера функции астроцитов, что отражает повышенную активность астроцитов (Rothermundt M. et al.,

2009). Более того, было показано, что введение интерлейкина 6 в культивируемые астроциты человека увеличивает KynA (Schwieler L. et al., 2015).

Изменение концентрации KynA обнаружили и в клинических исследованиях. Выявлена отрицательная корреляция между уровнями KynA в сыворотке крови и оценками положительных симптомов по шкале PANSS, а также между уровнями KynA и когнитивными функциями (Fazio F. et al., 2015). Пациенты с шизофренией, которые испытали дистресс, имели более высокие уровни KynA, чем пациенты, которые не сталкивались со стрессовыми факторами, также меньшие концентрации выявлены у лиц контрольной группы (Chiappelli J. et al., 2014).

Изменение обмена KynA, может помочь объяснить нарушения в поведении и нейротрансмиссии у пациентов с шизофренией, тем самым обеспечивая лучшее понимание патофизиологии шизофрении.

Дизонтогенетическая гипотеза шизофрении впервые была сформулирована более 30 лет назад (Weinberger D.R., 1987; Lewis S.W., Murray R.M., 1987). Сегодня она доказывается огромным спектром исследований, результаты которых свидетельствуют о нейроанатомических и цитоархитектурных нарушениях в мозге, структурных нарушениях синапсов и медиаторных систем, об уменьшении олигодендроцитов и снижении миелинизации. В качестве причин таких нарушений рассматриваются многие факторы, влияющие на пре- и постнатальные периоды развития. К пренатальным причинам относят внутриутробное воздействие вирусных и бактериальных инфекций во время беременности, наличие хронических заболеваний у матери, серьёзные нарушения в питании матери во время беременности, акушерские осложнения, влияние алкоголя, наркотических и лекарственных средств на развивающийся плод. К основным постнатальным факторам относят социальную депривацию и влияние психогенного стресса в раннем возрасте (Murray R.M. et al., 2017; Sallis H.M. et al., 2020).

Многие исследования указывают, что внутриутробные инфекции значимо повышают риск возникновения психических расстройств. Имеется ряд исследований, подтверждающих связь шизофрении с такими вирусными заболеваниями как грипп, герпес (Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2)), краснуха (Brown A.S. et al., 2001). Buka S.L. с соавторами обнаружили, что повышенный уровень TNF-альфа у матерей с инфекционным заболеванием в третьем триместре беременности в дальнейшем приводит к восьмикратному увеличению риска развития психоза у ребенка во взрослом возрасте (Buka S.L. et al.,2001). TNF-альфа матери, проникая через плацентарный барьер в ЦНС плода, приводит к генерации активных форм кислорода (АФК) путем активации НАДФН-оксидазы (Osburg B. et al., 2002). Как показывают исследования на животных, цитокины,

проникающие через ГЭБ плода, оказывают значительное влияние на выживаемость нейронов и их дифференцировку (Boksa P., 2010). В статье Simões L.R. представлены результаты о значимом повышении в мозге потомства уровней IL-1β, IL-6 и TNF-αβ в ответ на материнские цитокины (Simões L.R. et al., 2018). Увеличение генерации АФК, в ответ на воспалительный процесс, приводит нарушению проницаемости ГЭБ (Singh P. et al., 2012). Помимо нарушения проницаемости ГЭБ и плацентарного барьера цитокины в мозге регулируют экспрессию основного комплекса гистосовместимости I (MHCI), который координирует синаптический прунинг (Glynn M.W. et al., 2011; Estes M.L. et al., 2015). Исследования постмортальных образцов тканей мозга больных шизофренией показывают, что синаптические белки, взаимодействуя с системой комплемента и другими иммунными системами, вызывают изменение глиальных структур и элиминацию синапсов (Lee H. et al., 2014).

Активация цитокинов в организме матери может происходить не только вследствие влияния инфекционного агента, но также индуцируется воздействием этанола на развивающийся плод. Продемонстрировано, что после однократного приема 60 граммов этанола экспрессия IL-1 альфа, IL-6 и TNF-альфа может повышаться (González-Quintela A. et al., 2000). Хроническое употребление алкоголя увеличивает транскрипцию TNFα, IL-1β и толл-подобного рецептора 4 (TLR4) в коре головного мозга и гипоталамусе (Knapp D.J. et al., 2016). В эксперименте на крысах, при внутрибрюшинном введении этанола в концентрации 4г/кг веса наблюдалось значительное увеличение экспрессии IL-6 в гиппокампе, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и миндалине (Doremus-Fitzwater T.L. 2014). Одним из механизмов токсического влияния этанола при нейрогенезе может быть этанол-индуцируемая окислительная модификация белков и липидов мембран клеток (Солонский А.В. и др., 2018).

Повышенный синтез провоспалительных цитокинов наблюдается у беременных женщин с ожирением. Выявлено, что индекс массы тела имеет прямую корреляцию с концентрацией провоспалительных цитокинов у матери и активацией провоспалительных путей в плаценте (Aye L. et al., 2014). В моделях на животных было показано, что ожирение во время беременности связанно с системным и плацентарным воспалением, окислительным стрессом и антиоксидантным дефицитом в организме матери и плода (Hatanaka Y. et al., 2016).

Помимо ожирения одними из возможных факторов повышения генерации АФК является гестационный и прегестационный диабет у матери (Shang M., et al., 2018; Jamilian M. et al., 2019). В условиях избытка глюкозы в крови матери наблюдается увеличение продукции супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) (Rains J.L. et al., 2011). Следовательно,

нарушение обмена глюкозы в пренатальном периоде приводит к изменению структуры и функции плазматической мембраны нейронов и рецепторного аппарата нейротрансмиттеров, повышая риск развития шизофрении во взрослом возрасте. У матерей с гестационным диабетом и их детей также обнаруживаются пониженные уровни арахидоновой кислоты (arachidonic acid, AA) и докозагексаеновой кислоты (docosahexaenoic acid, DHA) в плаценте (Bitsanis D. et al., 2006). Снижение показателей самым неблагоприятным образом сказывается на развитии мозга ребенка: полиненасыщенные жирные кислоты участвуют в синаптогенезе и синтезе нейромодуляторов, препятствуют синтезу сигнальных молекул, связанных с болезнью Альцгеймера и шизофренией (Chakraborty N. et al., 2017). На постмортальных исследованиях показано, что у больных шизофренией снижены уровни AA и DHA в лобной коре (Hamazaki K. et al., 2016). Снижение содержания полиненасыщенных жирных кислот связывают с нарушением синаптической передачи дофамина и ГАМК, что играет важную роль в патогенезе шизофрении (Reddy I.A. et al., 2016).

Таким образом, инфекционные заболевания матери, ожирение, диабет, прием алкоголя и другие факторы приводят к развитию окислительного стресса в мозге плода, могут являться предиктором развития шизофрении, где начальной точкой может быть процесс синаптического прунинга в подростковом возрасте.

Нарушение нервно-психического развития во время перинатального периода может привести к дисфункции нейронных цепей и уязвимости к стрессу во время периода развития головного мозга, а позже психосоциальный стресс или злоупотребление наркотиками могут привести к шизофрении (Schmitt A. et al., 2014). Сегодня исследователи предполагают, что эффекты от взаимодействия генетических факторов и влияния окружающей среды в течение ключевых периодов нервного развития могут накапливаться и приводить к развитию психоневрологических расстройств, таких как шизофрения, биполярное расстройство и депрессия (Davis J. et al., 2016). В ранних работах, посвященных дизонтогенетической теории, постулировалось, что генетическая предрасположенность и воздействие неблагоприятных условий проявляются в виде психоза в раннем взрослом возрасте. Позже гипотеза была дополнена данными, что критической точкой может быть процесс синаптического прунинга в подростковом возрасте (Feinberg I., 1982; Keshavan M.S. et al., 1994). В статье Sekar A. описаны данные, подтверждающие предложенное дополнение. Показано, что вариации в генах комплемента C4 могут вызывать чрезмерный синаптический прунинг (Sekar A. et al., 2016). C4 является компонентом классического пути комплемента, который в головном мозге принимает участие в синаптическом прунинге (Stevens B. et al., 2007; Schafer D.P. et

al., 2012). Некоторые исследования подтверждают, что процесс элиминации синапсов продолжается вплоть до третьего десятилетия жизни человека (Petanjek Z. et al., 2011). Эта поздняя фаза созревания коры соответствует периоду в течение которого наиболее часто проявляются клинические признаки шизофрении, и происходит снижение когнитивных функций пациентов. Постмортальные исследования мозга больных шизофренией показывают аномальное истончение коры головного мозга и уменьшение количества синаптических структур (Glantz L.A., Lewis D.A., 2000; Glausier J.R., Lewis D.A., 2014; Cannon T.D. et al., 2015). Не исключено, что синаптические белки, взаимодействуя с системой комплемента и другими путями, вызывают чрезмерное изменение глиальных структур и элиминацию синапсов (Faludi G., Mirnics K., 2011; Kirov G, et al., 2012; Fromer M. et al., 2014; Lee H. et al., 2014).

Внесенные дополнения открывают возможность рассмотрения более широкого списка факторов, приводящих к развитию шизофрении. Так в последние года очень активно ведутся работы по изучению влияния психической травмы, полученной в детстве, на развитие шизофрении во взрослом возрасте (Kilian S. et al., 2017). Существуют многочисленные исследования о наличии связи между детскими травмами и психотическими симптомами (Bentall R.P. et al., 2012; Sitko K. et al., 2014; Ruby E. et al., 2015), к тому же наличие травматических событий увеличивает тяжесть положительных симптомов, включая слуховые вербальные галлюцинации и бред (Duhig M. et al., 2015). Было высказано предположение, что нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) может опосредовать связь между детской травмой и психозом. Сообщалось, что пациенты с психозами или люди с высоким риском развития психоза характеризуются повышенными уровнями утреннего кортизола и выраженными суточными колебаниями (Mondelli V. et al., 2010; Girshkin L. et al., 2014). Действительно, нарушение развития нервной системы предполагает, что длительное воздействие стрессоров может привести к повышенному выделению глюкокортикоидов, которые стимулируют дофаминергическую активность, что может увеличивать риск развития психотических состояний (Kasanova Z. et al., 2016; Egerton A. et al., 2016). Гиперактивация дофаминовых путей наблюдается у лиц с шизофренией в периоды обострения, а также после перенесенного психологического стресса, кроме того, увеличенный синтез дофамина связан с выраженностью симптомов в продромальном периоде (Howes O. et al., 2011; Egerton A. et al., 2013). В патогенезе шизофрении не последнюю роль играет уязвимость нервной системы к стрессу, следовательно, вызванная стрессом активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси способствует увеличению выделения дофамина (van Winkel et al., 2008), а влияние положительной обратной связи приводит к

повышению активности ГГН оси и высвобождению глюкокортикоидов. В опытах с использованием животных было показано, что хронический стресс или повторное введение глюкокортикоидов приводит к дегенерации нейронов гиппокампа с уменьшением размера сомы и атрофией дендритов, а как известно потеря объема гиппокампа отмечается при шизофрении на ранних стадиях (Sapolsky R.M. et al., 1990; Arango C., 2001; Adriano F., et al., 2001; Frodl T., O'Keane V., 2013).

Однако долговременные последствия перенесенного стресса отражаются не только на дофаминергической системе, но и на многих других. Последствия этих воздействий включают снижение плотности глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и уменьшают уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который участвует в синаптогенезе, модулирует когнитивные процессы, и его дефицит может быть связан с повышенным риском развития шизофрении (Neto F.L. et al., 2011; Lu B. et al., 2014). Показано, что психотические расстройства напрямую связаны со снижением уровня BDNF в мозге, сыворотке и плазме крови (Durany N. et al., 2001; Cui H. et al., 2012). Более того, было высказано предположение, что BDNF может участвовать в возникновении психоза у людей, подвергшихся ранней травме, и служить потенциальным клиническим биомаркером процессов развития мозга после перенесенной травмы (Theleritis C. et al., 2014). BDNF в мозге участвует во многих важных процессах, способствует росту и выживанию глутаматергических нейронов, предотвращая вызванную глутаматом эксайтотоксичность, играет важную роль в отношении дофаминергической функции среднего мозга, обеспечивает рост и выживание дофаминергических нейронов в черной субстанции и т. д. (Hyman C. et al., 1991; Cheng B., Mattson M.P., 1994). Таким образом, стресс-зависимое снижение уровня BDNF в мозге приводит к нарушениям синтеза нейротрансмиттеров и функционировании глутаматергических и дофаминергических нейронов, что отражает связь между ранней травмой и шизофренией.

Причисленные выше гипотезы также могут находить свое отражение в патогенезе шизотипического расстройства. Показано наличие перекрестных патогенетических точек для шизофрении и шизотипического расстройства (Guorong M. et al., 2016). Один из возможных патологических механизмов развития шизотипического расстройства связывают с изменением глутаматергических рецепторов NMDA, посредством изменения уровней глицина из-за возникновения мутаций в альфа-1 субъединицы рецептора глицина (Vora A.K. et al., 2018). В литературе также встречаются исследования волновых изменений мозговой активности, однако данные крайне противоречивы (Бочкарев В.К. и др. 2020). Выявлено также, что изменение экспрессии белка Notch4, который влияет на развитие нервной системы при определенных психических расстройствах, таких как

шизофрения и шизотипическое расстройство (Xie X. et al., 2020). Ген *NOTCH4* является одним из членов *NOTCH* семейства, которое может кодировать белок NOTCH, который принимает участие в процессах нейрогенеза (Engler A. et al., 2018). Воспаление также может быть задействовано в механизмах шизотипического расстройства. Выявлена активация провоспалительных маркеров лейкоцитарной эластазы и альфа-1-протеиназного ингибитора при шизотипическом расстройстве (Щербакова И.В. и др. 2014).

Патогенез острого полиморфного психотического расстройства (ОППР) также связывают с процессами, которые нарушаются у больных шизофренией. Имеются данные, подтверждающие гипотезу стресс-диатеза, которая отражает, что ОППР может проявляться у лиц с наличием генетических факторов уязвимости (Das S.K. et al., 2001).

В качестве основного патофизиологического механизма шизофрении рассматривают нарушение работы парвальбумин-интернейронов (parvalbumin-interneuron, PVI) (Lewis D.A. et al., 2012). PV-интернейроны являются наиболее распространённым типом ГАМК-ергических клеток, и известны своей способностью к высокочастотной генерации потенциалов действия (Kawaguchi Y. et al., 1987). PV-интернейроны образуют общую сеть, которая способствует обработке большого потока информации, поступающей от сенсорных систем, и обеспечивает механизмы временной памяти, внимания, обучения и социального поведения. Парвальбумин является Ca^{2+}-связывающим белком с медленной скоростью связывания, следовательно, незначительно влияет на возбуждающие потенциалы, но сильно увеличивает скорость затухания сигнала (Müller M. et al., 2007). Ca^{2+}-связывающие белки влияют на кинетику [Ca^{2+}]-импульсов через модуляцию электрической активности нейронов, поддерживая баланс возбуждающих/тормозных постсинаптических потенциалов, синхронизируя активность нейронов (Gall D. et al., 2005). Некоторые исследователи предполагают, что нарушения гамма-частотной синхронизации нейронов является основой патофизиологии шизофрении (Uhlhaas P.J., Singer W., 2010). Однако точные механизмы гамма-колебаний с участием PV-интернейронов до сих пор неясны. Предполагается, что такие свойства как способность к быстрой смене фаз деполяризации и реполяризации, способность к быстрому высвобождению ГАМК, а также способность деполяризовать близлежащие нейроны приводит к увеличению гамма-колебаний внутри PV-межнейрональной сети (Bucurenciu I. et al., 2008). Следовательно, PV- интернейроны играют центральную роль в генерации синхронных гамма-колебаний. Было доказано, что измеренная с помощью ЭЭГ синхронизированная колебательная активность в гамма-диапазоне является ненормальной у пациентов с шизофренией (McNally J.M. et al., 2008). Нейровизуализация показывает,

что у больных шизофренией наблюдается гипофункция нейронов в префронтальной коре (Van Snellenberg J.X. et al., 2016). При шизофрении снижается экспрессия как самого парвальбумина, так и фермента глутамат декарбоксилазы 1 (GAD-67), синтезирующего ГАМК в PV-интернейронах в префронтальной коре (Kaar S.J. et al., 2019). Снижение экспрессии мРНК *GAD67* в дорсолатеральной префронтальной коре является наиболее распространенным патологическим нарушением при шизофрении. Интересно, что это характерно и для других психических расстройств, включая депрессию и аутизм (Gao R., Penzes P., 2015; Luscher B., Fuchs T. 2015).

Однако к шизофрении могут приводить нарушения PV-интернейронов не только во взрослом возрасте, но и на этапах раннего нейрогенеза. Подавленная активность PV-интернейронов снижает выживаемость и созревание нейронов гиппокампа у новорожденных (Song J. et al., 2013). Результаты, представленные в другой статье, показывают, что небольшое подавление активности PV-интернейронов в подростковом возрасте значительно снижает ГАМК-ергическую передачу, нарушая баланс процессов возбуждения/торможения в префронтальной коре (Caballero A. et al., 2020). Увеличение экспрессии PV-интернейронов в подростковом возрасте необходимо для лучшей ГАМК-ергической регуляции возбуждения/торможения, что способствует активизации когнитивных функций. Следовательно, потеря PV-интернейронов приводит к увеличению соотношения возбуждения/торможения из-за неспособности ГАМК-ергических интернейронов поддерживать высокую генерацию потенциалов действия, что приводит к нарушению обработки афферентной информации из вентрального гиппокампа (Murray A.J. et al., 2015). Как известно манифестация шизофрении чаще всего происходит в возрастном диапазоне 15–25 лет (Insel T.R., 2010). В этот период идет активное развитие ЦНС, а также формирование синхронности гамма-диапазона, что совпадает с клиническим началом шизофрении (Uhlhaas P.J. et al., 2014; Owen M.J. et al., 2016).

Для правильной высокочастотной синхронизации PV-интернейронов необходим высокий уровень метаболической активности и окислительного фосфорилирования (Harris J.J. et al., 2012), что приводит к увеличению синтеза митохондриальных активных форм кислорода (АФК). Как известно PV-интернейроны крайне чувствительны к повышенному синтезу АФК. На моделях трансгенных мышей (GCLM-Knockout Mice) было установлено, что снижение активности глутатиона вызывает дефицит PV-интернейронов в префронтальной коре и гиппокампе и нарушает синхронизацию нейронов (Lim J. et al., 2015). Префронтальные корковые PV-интернейроны более уязвимы для АФК во время постнатального развития. Дефицит глутатиона приводит к быстрому и долговременному снижению плотности PVI в передней части поясной извилины (Steullet P. et al., 2011).

Группа ученых провела эксперименты на трансгенных крысах Wistar, экспрессирующих Venus-YFP на промоторе везикулярного переносчика γ-аминомасляной кислоты (VGAT) (Hasam-Henderson L.A. et al., 2018). При оценке глутатиона, окисленного белка в тканях, гамма-колебаний и экспрессии PV-интернейронов в разные моменты времени, было выявлено, что ингибирование NMDAR и истощение глутатиона во время раннего постнатального развития заметно изменяют гамма-колебания. Показано, что во время раннего развития нейронов *in vitro* при ингибировании NMDAR происходит устойчивое снижение пиковой частоты гамма-колебаний, тогда как снижение экспрессии PV-интернейронов происходит только через несколько дней. Авторы предполагают, что функциональные изменения в сетевой активности могут предшествовать подавлению экспрессии PV-интернейронов.

Повреждение перинейрональных сетей может стать еще одним важным моментом в нарушении работы PV-интернейронов. Перинейрональные сети (Perineuronal nets, PNN) представляют собой сетчатые решетчатые структуры, состоящие из протеогликанов хондроитинсульфата, гиалуроновой кислоты, тенасцина и связующих белков, которые, оплетая PV-интернейроны, препятствуют спонтанному току катионов в нейрон (Celio M.R. et al., 1994; Härtig W. et al. 1999). Влияние окислительного стресса на перинейрональные сети может оказывать влияние на созревание PV-интернейроны и на образование синапсов. Как следствие, окислительный стресс нарушает пластичность PVI-сети, и может влиять на соотношение числа возбуждающих и ингибирующих синапсов (Morishita H. et al., 2015).

Большая часть исследований влияния окислительного стресса на PV-интернейронах и перинейрональных сетей проходит на мышиных моделях шизофрении. Так у мышей с делецией α-7-nAChR (alpha-7 nicotinic receptor) демонстрируют сниженную экспрессию парвальбумина, GAD67 и NMDAR в PV-интернейронах (Lin H. et al., 2014). Как известно активация α-7-nAChR ингибирует NF-kB-зависимые пути и опосредует Nrf2-индуцированные антиоксидантные ответы, поддерживая противовоспалительную и нейропротекторную роль (Egea J. et al., 2015). У мышей со сниженным белком дисбиндин-1 наблюдаются нарушения PV-интернейронов в результате окислительного стресса, т. к. данный белок взаимодействует с антиоксидантными ферментами пероксиредоксинами 1 и 2 (Gokhale A. et al., 2012). У больных шизофренией имеются нарушения в пути нейрегулин-1/ErbB4, который необходим для миграции PV-интернейронов в коре в постнатальном периоде (Fazzari P. et al., 2010; Chung D.W. et al., 2016). Нарушение данного пути приводит к снижению функции NMDAR в этих интернейронах (Yang J.M. et al., 2013).

Таким образом, функционирование PV-интернейронов, играющих важную роль в когнитивных функциях человека, нарушающиеся при шизофрении, напрямую зависит от уровня окислительного стресса в организме. Как показано выше, снижение активности антиоксидантной системы приводит к ингибированию NMDAR и к подавлению экспрессии PV-интернейронов, что вносит весомый вклад в патогенез шизофрении.

Несмотря на то, что для объяснения патогенеза шизофрении были предложены различные гипотезы, связь между ними отсутствует, что препятствует целостному пониманию патогенеза данного заболевания. Поиск связей между различными гипотезами поможет лучше понять патофизиологию шизофрении, что так необходимо для дальнейшей разработки новых более эффективных, патогенетически-обоснованных и персонализированных подходов к лечению больных шизофренией.

1.2. Протеомные технологии в изучении патогенеза психических расстройств

Начало 2000-х ознаменовано созданием международной научной организации «Протеом человека» (HUPO, Human Proteome Organization, https://www.hupo.org/), основные задачи которой заключаются в описании всех белков организма, создании белковых атласов клеток, органов и тканей, выяснении закономерностей регуляции белковых функций, прояснении белок-белковых взаимодействий, а также выявлении маркеров патологических процессов (Hanash S., 2004). HUPO представляет и продвигает протеомные исследования, способствует развитию новых технологий, методов и стандартов протеомных исследований.

В 2002 году в структуре HUPO был выделен новый подраздел, который отвечал за протеомные исследования плазмы крови. Необходимость в новом проекте была обоснована возникающими проблемами с чувствительностью и глубиной анализа протеома человека. Созданный проект «Протеом плазмы человека» был направлен на анализ существующих протеомных методов работы с образцами плазмы крови с целью стандартизации протоколов для получения и хранения плазмы, выделения белков плазмы крови, их разделения и последующей идентификации. Проект «Протеом плазмы человека» необходим для определения и формирования базовых показателей протеома человека, для обнаружения и мониторинга биомаркеров заболевания до и во время лечения. Результаты проекта размещаются в базе данных PRIDE (PRoteomics IDEntifications, https://www.ebi.ac.uk/pride/archive/), в базе данных neXtProt (https://www.nextprot.org/) и атласе пептидов (http://www.peptideatlas.org/).

В настоящее время проект «Протеом человека» включает два крупнейших конгломерата команд. «Хромосомно-ориентированный проект протеома человека»,

включающий 25 научных групп, занимается аннотированием всех кодируемых геномом белков. Проект «Протеом человека биология/болезнь» (B/D-HPP, Biology/Disease- Human Proteome Project), состоящий из 19 команд, измеряет и интерпретирует данные протеома человека в ряде физиологических и патологических состояний.

Проект «Протеом человека биология/болезнь» направлен на использование высокотехнологичных протеомных методов для количественной оценки белков, отражающих молекулярные патологические процессы заболеваний (Van Eyk J.E. et al., 2016). В 2019 году командами B/D-HPP, благодаря мониторингу 1508 белков плазмы крови и клеточных путей, были определены панели приоритетных белков, связанных с диабетом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ревматическими и аутоиммунными заболеваниями (Bruderer R. et al., 2019; Ruiz-Romero C. et al., 2019).

В структуре B/D-HPP существует другой проект, который был основным информационным полем данного диссертационного исследования – «Протеом мозга человека». Данный проект является инициативой исследователей, работающих в области нейробиологии, неврологии, психиатрии, нейрохирургии и онкологии головного мозга. Основные исследования в проекте сосредоточены на протеомном профилировании тканей мозга, спинномозговой жидкости, периферической крови и аутоиммунных нарушений ЦНС. Проект направлен на разработку стратегии диагностики заболеваний и разработку лекарственных средств. Основные исследования данной группы сосредоточены на изучении нейродегенеративных заболеваний. Исследования, направленные на изучение и поиск биомаркеров психических расстройств, пока не привели к существенным результатам, однако позволили расширить понимание патологических процессов.

Научные группы, входящие в состав HUPO, обеспечивают эффективное создание, интеграцию и внедрение данных, включая создание показателей и рекомендаций, улучшающих методологию проведения экспериментов, разработку реагентов и принципов клинических исследований, способствуют распространению полученных данных, координируют доступ к качественным клиническим образцам и метаданным (Hoofnagle A.N. et al., 2016; Geyer P.E. et al., 2017). По разработанным правилам и стратегиям HUPO работают многие страны Северной и Южной Америки, Азии и Европы. Штаб-квартира офиса HUPO находится в Ванкувере, Британская Колумбия, Канада.

Благодаря деятельности команд, входящих в HUPO на 2020 год, в самой крупной базе данных по протеому человека (neXtProt) содержится 20 350 выявленных белков, включающих 42 357 изоформ сплайсинга, 9 193 365 вариаций отдельных аминокислот (Omenn G.S. et al., 2018). В настоящее время существуют еще около 1813 белков без аннотированных функций, полученных методами биоинформатики или в ходе

экспериментальных работ (https://www.nextprot.org/). В 2013 году neXtProt был официально обозначен как эталон базы данных про протеомным исследованиям. Существуют также базы данных, в которых содержится информация о белках и генах, аннотированных с определенной болезнью. Например, Online Mendelian Inheritance of Man (OMIM, https://www.omim.org/) является широким справочным ресурсом, DisGeNET (http://www.disgenet.org/) – одна из крупнейших доступных коллекций генов и вариантов, связанных с заболеваниями человека (Amberger J.S., 2017; Piñero J., 2017). Крупные репозитории и базы межмолекулярных взаимодействий позволяют выявлять связи между обнаруженными белками с учетом их клеточной и тканевой локализации, видовой специфичности, связи с лекарственными препаратами, болезнями и другими параметрами (Сорокина С.Ю. и д.р., 2013). Активное развитие информационных ресурсов, площадок обмена исходными данными МС-спектров, пептидных и белковых атласов основных исследуемых жидкостей и тканей, обеспечивает совместную работу разных команд над общей проблемой или гипотезой, и позволяет повысить качество результатов.

1.2.1. Протеомика

Термин «протеом» («протеин» и «геном»), впервые появился в научной литературе в 1995 году в контексте сравнительного анализа продуктов генетической экспрессии простейших бактерий, следом за этим в 1997 году возник термин «протеомика» (James P., 1997). Основными задачами протеомики являются анализ белков, установление их аминокислотной последовательности, изучение посттрансляционных модификаций, а также количественный анализ представленности белков в клетке (Anderson N.L., Anderson N.G., 1998). Благодаря высокотехнологичным методам появились новые возможности для изучения белков, что позволило выделить протеомные исследования в самостоятельный раздел науки. Также появились крупные базы данных включающие информацию о структуре белков, что позволило идентифицировать крупные внутриклеточные белки по их протеолитическим фрагментам (Zgoda V.G. et al., 2013; Baranova A. et al., 2014; Archakov A.I. et al., 2015; Лисица А.В. и др., 2016). Фактически, протеомика позволяет открывать новые белки и пептиды, которые могут быть индикаторами проявления, тяжести или типов заболевания, и, следовательно, выступать в качестве биомаркеров для диагностики и характеристики патологий и травм, а также потенциальных мишеней для разработки лекарственных средств (Baumgartner C. et al., 2011).

Термин «биомаркер» или «биологический маркер» относится к широкой категории объективных признаков оценки состояния организма и дает понимание взаимосвязи между измеримыми биологическими процессами и клинической картиной заболевания

(Strimbu K., Tavel J.A., 2010). Биомаркеры ранней диагностики заболеваний приобретают все большее значение для клинических разделов медицины. Клиническая протеомика способствует созданию белковых профилей легкодоступных жидкостей организма, таких как сыворотка, слюна и моча, для количественной оценки белков, отражающих изменения при определенных патологических состояниях (Adkins J.N. et al., 2002; Pusch W. et al., 2003; Иванова С.А. и др., 2013; Bhosale S.D. et al., 2017). Такой подход в настоящее время настолько широко используется, что его присутствие в качестве основы методологии исследования принимается без вопросов (Strimbu K., 2010).

Благодаря протеомным исследованиям получено огромное количество результатов в области нейробиологии, что обусловило необходимость создания новой субдисциплины протеомики, называемой «нейропротеомика» (Kim S.I. et al., 2004). Нейропротеомные исследования можно разделить на несколько категорий. Первая категория посвящена качественной и количественной оценке компонентов нервной системы. Вторая категория рассматривает функциональные свойства отдельных белков и их организацию в подструктуры, комплексы и сети. Третья категория, клиническая нейропротеомика, посвящена идентификации биомаркеров и механизмов неврологических, нейродегенеративных и психических заболеваний, а также поиску новых мишеней для лекарственных средств (Ramadan N. et al., 2017; Williams K.R., Nairn A.C., 2019). Нейропротеомика, совместно с системной биологией и биоинформатикой, способствуют лучшему пониманию и интерпретации результатов о нарушении регуляции функционирования мозга, через понимание динамики изменений белка, его экспрессии, функций или модификаций (Jaber Z. et al., 2016).

В работах, посвященных поиску протеомных биомаркеров, наиболее часто исследуют плазму, сыворотку крови, мочу или слюну (Schipper R. et al., 2007; Liotta L.A. et al., 2003). Протоколы отбора, хранения и работы с этими жидкостями стандартизированы и помогают исследователю избежать методических ошибок (Di Girolamo F. et al., 2010). Для плазмы и сыворотки крови такие протоколы максимально подробно разработаны проектом «Протеом человека» (Luque-Garcia J.L., Neubert T.A., 2007).

Несмотря на то, что для поиска белковых биомаркеров HUPO рекомендует использовать плазму крови, сыворотка крови все же остается более предпочтительной для многих исследователей. Преимущество заключается в том, что сыворотка является одним из самых архивируемых биологических объектов. Наличие банков биологического материала и стандартизированных протоколов работы позволяет проводить крупномасштабные исследования за короткое время (Luque-Garcia J.L., Neubert T.A., 2007; Webster M.J., Kim S., 2018).

Кровь является самым легкодоступным компонентом для исследований, который отражает физиологический и патологический статус каждого субъекта. Состав крови помимо белков включает соли, липиды, аминокислоты, углеводы и т.д. В крови присутствуют не только собственные белки плазмы, но и белки из тканей и органов со всего тела (Adkins J.N. et al., 2002; Thadikkaran L. et al., 2005). Белки сыворотки/плазмы крови можно разделить на три разных класса. Самый крупный включает функциональные белки плазмы крови, такие как человеческий сывороточный альбумин, аполипопротеины, играющие главную роль в транспорте липидов, белки иммунного ответа и коагуляционные белки. Остальные белки плазмы крови не являются постоянными ее компонентами, а появляются вследствие развития заболеваний, и чаще всего используются в качестве маркеров патологических состояний, к примеру, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза, использующиеся для диагностики печеночной патологии. И последний условный класс — это сигнальные молекулы, содержащиеся в крови в очень низких концентрациях и активирующиеся при необходимости., такие как инсулин или цитокины.

Хорошо известно, что помимо основных белков, присутствующих в норме, в сыворотке крови содержится изменяющийся набор белков, среди которых могут встречаться те, которые проникают из патологически измененных тканей (Какурина Г.В. и др., 2013). Сыворотка крови находится в состоянии динамического равновесия, и любое нарушение в функционировании организма будет отражаться в изменении белкового состава сыворотки крови. Появляющийся вариативный набор белков в сыворотке крови удобно использовать для диагностики заболеваний (Lakhan S.E., 2006; Greco V. et al., 2017). Самым ценным источником диагностической информации считаются белки с низким содержанием (минорные) (Liotta L.A. et al., 2003). Однако белки с высоким содержанием (мажорные) также играют важную роль, так как их обилие, наличие расщепленных или модифицированных форм могут точно отражать физиологический и патологический статус организма (Hortin G.L., Sviridov D. 2010; LeVine S.M., 2016).

1.2.2. Масс-спектрометрия как основа протеомных исследований

Протеомные подходы на основе масс-спектрометрии могут идентифицировать тысячи известных и новых белков, а также посттрансляционных модификаций белков, содержащихся в биологических образцах (Aebersold R., Mann M., 2003; Domon B., Aebersold R., 2006). Кроме того, масс-спектрометрия может предоставить более качественные количественные данные, потому что, как правило, в экспериментах можно

использовать несколько пептидов белка в качестве стандартов, и надежность таких пептидных анализов можно независимо проверить в каждой лаборатории, исследовании и типе образца.

Масс-спектрометр представляет собой устройство для измерения отношения массы к заряду ионизированных молекул. Все масс-спектрометры состоят из трех основных частей: источник ионов, масс-анализатор и детектор (Aebersold R., Mann M., 2003; Экман Р. и др., 2013). Ионы анализируемого вещества образуются в источнике ионов, который переводит молекулы из конденсированной фазы в газовую фазу и ионизирует их в ходе процесса. Наиболее распространенными методами ионизации в протеомике являются ионизация электроспреем (Electrospray ionization, ESI) и матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, MALDI) (Karas M. et al., 1987). Особенностью MALDI-ионизации является наличие особой матрицы, с которой смешивают анализируемую смесь белков. Матрица состоит из ароматических кислот, ароматическая группа которых поглощает лазерное излучение, в то время как кислота поддерживает ионизацию аналита (Domon B., Aebersold R., 2006; Николаев Е.Н., 2007; Palmblad M., 2009). В ESI-масс-спектрометрии ионы образуются при атмосферном давлении при пропускании раствора, содержащего пептиды или белки, через тонкую иглу с высоким потенциалом для создания небольших заряженных капель (Patterson S.D., Aebersold R., 1995; Kebarle P., Ho Y., 1997). Увеличенная плотность заряда, полученная при испарении, создает кулоновскую силу отталкивания, которая в итоге превысит поверхностное натяжение, вызывая взрыв капли (кулоновский взрыв) на более мелкие капли. Процесс продолжается до тех пор, пока капли не станут достаточно маленькими, чтобы десорбировать анализируемые ионы в газовую фазу. Оба метода являются относительно «мягкими» (Tanaka K. et al., 1988; Costello C.E., 1997) в отношении перевода хрупких биологических макромолекул в газовую фазу без изменений. Заряженные биомолекулы в газовой фазе можно контролировать и анализировать с помощью электрических и магнитных полей в масс-анализаторе. Ионы, которые образуются в источнике, переносятся в масс-анализатор, где они разделяются в соответствии с отношением их массы к заряду (m/z) и регистрируются детектором. Масс-спектрометрия, обладая большой чувствительностью и хорошим разрешением, позволяет анализировать значительное количество образцов и не требует большого объёма биоматериала (Говорун В.М., Иванов В.Т., 2011; Лебедев А.Т. и др. 2012).

Несмотря на все плюсы, прямой масс-спектрометрический анализ сложных белковых смесей не используется из-за особенности их состава. Для обхода этого затруднения проводят масс-спектрометрию, сопряженную с хроматографическим

разделением пептидов. В данном подходе лучшим сочетанием является использование масс-спектрометров с ESI ионизацией, что позволяет напрямую соединить источник ионов с хроматографом, увеличивая чувствительность прибора (Williamsa J.D., Burinsky D.J., 2001; Thomas R., 2001).

Одной из основных целей протеомики на основе масс-спектрометрии является идентификация и количественная оценка белков и их посттрансляционных модификаций в очищенной, обогащенной или сложной белковой смеси. Выделяют подходы в масс-спектрометрии образцов «снизу вверх» (Washburn M.P. et al., 2001; Kelleher N.L., 2004) и «сверху вниз» (Chait B.T., 2006). В подходе «снизу вверх» белки нарезают на пептиды с помощью ферментативного гидролиза, чаще всего трипсином, и получают информацию о белках, анализируя отдельные пептиды этих белков. Протеомика «сверху вниз» позволяет получить информацию о целых, неповрежденных белковых молекулах (Chait B.T., 2006). Помимо двух основных подходов существует множество других, среди которых стоит выделить «shotgun», он является частным случаем протеомики «снизу вверх», когда сложная смесь белков гидролизуется до пептидов, с последующей жидкостной хроматографией высокого разрешения, соединенной с масс-спектрометром (Han X., Aslanian A., Yates J.R. 3rd, 2008). Данный метод позволяет идентифицировать больше белков, увеличивая выборку белков с низким содержанием.

Интерпретация данных MS/MS анализа сложных белковых смесей представляет собой использование баз данных всех белковых последовательностей исследуемого организма. При помощи различных алгоритмов экспериментальные значения масс сравниваются с рассчитанными значениями масс пептидов, полученных путем применения правил расщепления к записям в базах данных первичных последовательностей. Идентифицируют, как правило, пептид с наибольшей корреляцией. Для исключения получения ложноположительных корреляций используют дополнительные параметры настройки масс-спектрометра, указывают фермент, использованный для расщепления белков, подбирают варианты возможных пост-трансляционных модификаций и особое внимание уделяют базам данных. На сегодняшний день существует несколько десятков поисковых программ, использующих разные алгоритмы поиска. Наиболее используемыми являются Mascot, SEQUEST, X!Tandem, PeptideShaker, MaxQuant, а основными базами данных – SwissProt/UniProtKB, NCBI (UniProt Consortium, 2015; Breuza L. et al., 2016; Chen C., 2017).

В протеомных исследованиях важная роль отводится количественному анализу экспрессии белков, а также изменению экспрессии, возникающей при воздействии различных внешних факторов (Anderson N.L., Anderson N.G., 1998; Soloviev M., Finch P.,

2005). С помощью методов масс-спектрометрии можно сравнить содержание интересующего компонента в различных образцах, а использование стандарта с известной концентрацией позволяет получить абсолютное количественное измерение.

Методы количественной протеомики изначально использовали способ мечения белков дейтерием, а также стабильными тяжелыми изотопами кислорода, углерода и азота (Ong S.E., Mann M., 2005). Принцип метода основан на том, что один образец содержит лёгкие стабильные изотопы, а другой тяжелые изотопы. Эти пептиды затем анализируют методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) и, определяя соотношения интенсивности сигналов для пар меченых пептидов, измеряют относительное содержание белков в двух образцах. Данный принцип характерен для таких методов как изотопно-меченые аффинные метки ICAT (Isotope-coded affinity tags) (Flory M.R. et al., 2002), изобарные метки для относительного и абсолютного количественного анализа iTRAQ (isobaric tag for relative and absolute quantitation) (Shadforth I.P. et al., 2005) или мечение аминокислот стабильными изотопами в культуре клеток SILAC (stable isotope labeling by amino acids in cell culture) (Schlosser A. et al., 2006; Geiger T. et al., 2010).

Новые методы количественной протеомики представлены безметочными масс-спектрометрическими подходами, которые используют зависимость между содержанием измеряемого пептида и уровнем масс-спектрометрического сигнала. Подходы без использования меток можно разделить на зависимые и информационно-независимые методы (Data-dependent/independent acquisitions) (Domon B., Aebersold R., 2006; Gillet L.C. et al., 2012). Также существует специальный анализ для обнаружения и количественного определения целевого пептида и, как следствие, целевого белка в сложных образцах – мониторинг множественных или выбранных реакций SRM/MRM (Single/Multiple Reaction Monitoring) (Anderson L., Hunter C.L., 2006; Lange V. et al., 2008). Метод SRM в сочетании с тройным квадрупольным масс-спектрометром нового поколения был разработан для обнаружения специфических пептидов в сложных биологических смесях, таких как плазма и сыворотка человека (Anderson L., Hunter C.L., 2006). Привлекательность этого подхода основывается на том, что нет необходимости в метке и нет ограничений в отношении количества выборок, которые можно сравнивать, что является значительным преимуществом, поскольку обеспечивает большую статистическую мощность. Одним из важных достоинств количественной масс-спектрометрии является чувствительность данного метода к малым концентрациям аналитов, что позволяет анализировать специфичные белки, в норме не определяющиеся в плазме крови здоровых лиц.

1.3. Современные достижения в области поиска белковых биомаркеров психических расстройств в сыворотке крови

За последнее десятилетие существенно возросло количество протеомных исследований плазмы и сыворотки крови, изучающих нарушения головного мозга. Связано это с тем, что данные нарушения, локализуясь в мозге, могут влиять на молекулярный состав крови. С помощью протеомных исследований психических расстройств были выявлены белки, отвечающие за нарушение нейроэндокринных функций (Spelman L.M. et al., 2007), молекулярного транспорта (Woods A.G. et al., 2012), воспалительных реакций (Li Y., 2012; Chan M.K., 2015; Клюшник Т.П. и др., 2021) и реакций окислительного стресса (Zhang X.Y. et al., 2013). Тем не менее, большое совпадение всех зарегистрированных различий между пациентами и здоровыми лицами так и не привело к созданию диагностического теста для ранней диагностики психических расстройств. В связи с этим поиск надежного биомаркера остается интересной и актуальной темой для исследователей.

Levin и его коллеги обнаружили, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении некоторые белки в сыворотке крови присутствуют в более низких концентрациях в сравнении со здоровыми лицами – аполипопротеины A1, A2, A4, C1 и D, CD5L, иммуноглобулин M, фактор свертывания крови XIII B и серотрансферрин (Levin Y. et al., 2010). Stelzhammer с коллегами провели масс-спектрометрический анализ сыворотки крови пациентов с первым эпизодом тяжелой депрессии (Stelzhammer V. et al., 2014). Исследование выявило, что уровни церулоплазмина и белка, связанного с гаптоглобином, были повышены в группе пациентов по сравнению с группой контроля, а уровни белков C4-B и плазминогена коррелировали с выраженностью симптомов. В работе Schwarz E. сообщается о комбинации двадцати белков, включая белок семейства CCN 2 (CCN2), сывороточный компонент амилоида P (APCS), фактор «трилистника» 3 (TFF3) и др. (Schwarz E. et al., 2012). В другом исследовании Frye M.A. с коллегами обнаружили, что фактор роста и дифференциации 15 (GDF15), ретинол-связывающий белок 4 (RBP4), транстиретин (TTR), гемопексин (HPX), сериновая протеаза геспин (HPN) и матричная металлопротеиназа-7 (MMP7) могут являться хорошими предикторами БАР 1 типа, т.к. их концентрации достоверно выше, чем при БАР 2 типа (Frye M.A. et al., 2015). Однако все представленные белки являются высокоэкспрессируемыми в сыворотке крови и не могут претендовать на роль специфического биомаркера, следовательно, дальнейшие исследования должны сосредоточиться на минорных белках с более низким содержанием в сыворотке крови.

Несмотря на необходимость изучения минорных белков, таких исследований встречается крайне мало. Одной из самых интересных работ в данном направлении можно считать исследование Rodrigues-Amorim D., в котором проведен анализ пяти белков плазмы крови больных шизофренией: дребрин, фактор созревания глии β (GMF-β), BDNF, каталитическая субъединица Rab3 GTPase-активирующего белка (RAB3GAP1) и аттрактин (Rodrigues-Amorim D. et al., 2019). Дребрин является актин-связывающим белком, который регулирует синаптическую пластичность, его дефицит приводитк синаптической дисфункции (Shirao T. et al., 2017; Koganezawa N. et al., 2017). Белок BDNF, наиболее распространенный нейротрофин в ЦНС, ключевой регулятор синаптической пластичности (Lu B. et al., 2014). GMF-β экспрессируется в микроглии, нейронах, астроцитах и олигодендроцитах ЦНС и считается фактором роста и дифференцировки нервных клеток (Dincel G.C., 2017). Нарушение экспрессии GMF-β связывают с нейровоспалительными и нейродегенеративными состояниями (Fan J. et al., 2018). Аттрактин способствует прогрессирующей нейродегенерации (Malík R. et al., 2001; Paz J. et al., 2007). RAB3GAP1 является ключевым регулятором экзоцитоза нейротрансмиттеров и гормонов (Sakane A. et al., 2006). Нарушение синаптической передачи связано с аномальными глиально-нейронными связями, а также с генетическими, иммунологическими и экологическими факторами, которые могут способствовать дисбалансу синаптического гомеостаза и, следовательно, утяжелению симптомов шизофрении (Faludi G. et al., 2011; Sarkar A. et al., 2017). Rodrigues-Amorim D. с коллегами обнаружили, что уровни BDNF, GMF-β и RAB3GAP1 в плазме крови больных шизофренией снижены в сравнении со здоровыми лицами. Статистически значимые различия были получены для групп пациентов с первым психотическим эпизодом и пациентов с резидуальной шизофренией. В группе пациентов с первым психотическим эпизодом уровни BDNF, RAB3GAP1 и GMF-β были ниже, чем в группе пациентов с резидуальной шизофренией. На основе полученных данных можно сделать вывод, что снижение экспрессии выявленных белков, приводящее к нарушению синаптической нейротрансмиссии, обуславливает клиническую симптоматику первичного психоза.

Протеомный анализ нарушений синаптической передачи в основном связан с изучением белков, участвующих в регуляции NMDA и AMPA-рецепторного аппарата. В публикациях можно встретить упоминание о таких белках, как митоген-активируемая протеинкиназа 3 (MAPK3), синаптоподин (SYNPO), потенциалзависимый белок анион-селективного канала (VDAC), бета-субъединица кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II (CAMK2B) и синаптотагмин (ESYT), которые обуславливают

синаптическую передачу. Однако большая часть белков синаптического аппарата изучается на посмертных образцах тканей мозга, ввиду сложности их детекции в сыворотке крови (Föcking M. et al., 201).

Одним из наиболее изученных белков синаптической нейротрансмиссии является нейрегулин-1 (NRG1), ген которого прочно ассоциирован с предрасположенностью к шизофрении. В работе Ran Wang выявлено специфическое снижение уровня NRG1 в сыворотке крови у пациентов с первым психотическим эпизодом и у пациентов с хронической шизофренией, в то же время не выявлено изменений у пациентов с депрессивным расстройством и биполярным расстройством I и II типа (Wang R. et al., 2015). Авторы считают, что NRG1 может быть охарактеризован как специфический маркер шизофрении, однако не уточняют патологическую роль этого снижения, что, соответственно, требует дальнейшего изучения. Известно, что изоформы I, II и III типа белка NRG1 изменяют экспрессию ГАМК, NMDA и AMPA рецепторов (Ozaki M. et al., 1997; Liu Y. et al., 2001; Okada M., Corfas G., 2004). Изменение передачи сигналов NRG1/ErbB4 вызывает дестабилизацию синаптических рецепторов AMPA, что, в свою очередь, приводит к нарушению синаптической пластичности через потерю дендритных шипиков и NMDA-рецепторного аппарата (Li B. et al., 2007). Представить NRG1 как биомаркер, специфично отражающий шизофренический процесс, крайне сложно ввиду многообразия функций NRG1, а также по причине высокой связи рецепторной передачи через ГАМК, NMDA и AMPA с патофизиологическими процессами других психических расстройств.

Синаптическая нейротрансмиссия регулируется не только белками синаптических мембран, но и опосредованно, к примеру, через белки системы комплемента. Во многих работах обсуждается роль системы комплемента в процессах регуляции синаптической пластичности (Orsini F. et al., 2014; Trepanier M.O. et al., 2016; Ruzzo E.K., Geschwind D.H., 2016; Nimgaonkar V.L. et al., 2017), когнитивных функциях (Donohoe G. et al., 2018) и воспалительных процессах при основных психических расстройствах (Cannon M. et al., 2014; Upthegrove R. et al., 2014; Ветлугина Т.П., 2020). Изменения в генах комплемента C4 приводят к изменениям в уровнях экспрессии C4A и C4B в мозге у больных шизофренией (Sekar A. et al., 2016). Предполагается, что изменения в системе комплемента связаны с выраженностью симптомов шизофрении (Presumey J. et al., 2017). В 2018 году было опубликовано лонгитюдное исследование, в котором проводился протеомный анализ плазмы крови у группы 18-летних пациентов с психотическими расстройствами. Полученный протеомный профиль сравнивался с протеомным профилем тех же лиц, но полученным в 11-летнем возрасте (English J.A. et al., 2018). В ходе сравнения выявлена

группа из 34 белков, которые были заявлены как звенья возможных патологических путей развития психических расстройств. Семь из выявленных белков: альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин A-II, C4b-связывающий белок бета-цепь, тетранектин, фосфатидилинозитол-гликан-специфическая фосфолипаза D, C-область Ig mu цепи, инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста – уже ранее были описаны в работах, посвященных исследованию шизофрении (Sabherwal S. et al., 2016). При изучении связей между биологическими путями выявленных белков было показано, что каскады системы комплемента и коагуляции является наиболее значимо измененными процессами (English J.A. et al., 2018). Белки комплемента C1q, C3 и C4 участвуют в элиминации синапсов, маркируя несоответствующие синаптические связи между нейронами для последующего удаления фагоцитарной микроглией. Считается, что шизофрения вызвана дисбалансом синаптического прунинга, и исследования показывают, что нарушение регуляции комплемента может способствовать этому дисбалансу (Stephan A.H. et al., 2012; Sellgren C.M. et al., 2016; Presumey J. et al., 2017). Более того, в зрелом мозге комплемент может аберрантно активироваться на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний, стимулируя элиминацию синапсов. Подобный процесс также может быть активирован в ответ на системное воспаление (Presumey J. et al., 2017).

Протеомные исследования, опирающиеся на теорию воспалительного процесса при шизофрении, сосредоточены не только на системе комплемента. В одной из последних публикаций изучалась концентрация хемоаттрактантного белка моноцитов 1 (MCP-1) у больных шизофренией (Ma J. et al., 2020). MCP-1 является одним из наиболее распространенных хемокинов, участвующих в воспалительных процессах, и широко экспрессируется астроцитами, микроглией и нейронами в физиологических условиях (Hinojosa et al., 2011). Известно, что концентрация MCP-1 у пациентов с шизофренией выше, чем у здоровых людей, и, кроме того, антипсихотическое лечение не влияет эти уровни (Beumer W. et al., 2012; Hong S. et al., 2017). Следовательно, связь между высокими концентрациями MCP-1 в сыворотке и шизофренией подтверждает возможную роль нейровоспаления у пациентов с шизофренией. В работе Jiahui Ma обнаружена положительная корреляция между уровнем MCP-1 и баллами положительных симптомов по шкале PANSS и не обнаружено связи с баллами её отрицательных симптомов (Ma J. et al., 2020). Это может быть связано с гиперактивацией микроглии, вызванной повышенным уровнем MCP-1, который увеличивает активность дофаминовых рецепторов.

Биохимические исследования выявили метаболические изменения в аминокислотных путях (Pepplinkhuizen L. et al., 2003) и повышенние уровней билирубина при ОППР по сравнению с пациентами с шизофренией (Bach D.R. et al., 2010). Другое

исследование, в котором сравнивали уровни в сыворотке крови гомованилловой кислоты, нейротрофического фактора головного мозга и аминокислот, связанных с нейротрансмиссией глутамата у пациентов с ОППР (Pillmann F. et al., 2001). Обнаружено также повышение уровней IL-6, TNF-alpha, TGF-beta на момент манифестации у пациентов с ОППР и значительное увеличение уровней TNF-alpha при последующем наблюдении, что свидетельствует о продолжительном провоспалительном ответе у пациентов с ОППР по сравнению со здоровым контролем (Mahadevan J. et al., 2017).

Патофизиология шизофрении часто рассматривается сквозь призму энергетического метаболизма, митохондриальных дисфункций и окислительного стресса (Martins-de-Souza D. et al., 2011). Метаболизм глюкозы отражают гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе и резистентность к инсулину (Guest P.C. et al., 2011). Экспрессия белков, связанных с путём энергетического метаболизма, таких как альдолаза C (ALDOC), енолаза 1 (ENO1), нейрональная енолаза 2 (ENO2), лактатдегидрогеназа B (LDHB), фосфоглицерат мутаза 1 (PGAM1), фосфоглицераткиназа 1 (PGK1), изофермент пируваткиназы R/L (PKLR) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH), часто снижена у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой (Davison J. et al., 2017).

Дисбаланс митохондриального энергетического обмена может приводить к повышению концентрации активных форм кислорода и, следовательно, окислительному стрессу в клетках головного мозга. В контексте теории окислительного стресса интересен селен-связывающий белок 1 (Selenium-binding protein 1, SELENBP1). Его воздействие на нормальные биологические процессы связывают с модуляцией клеточного и внеклеточного окислительно-восстановительного гомеостаза (Wang Y. et al., 2015). Предполагается, что SELENBP1 участвует во внутриклеточном транспорте и процессах нейронального роста (Porat A. et al., 2000; Miyaguchi K., 2004). С точки зрения патологических процессов считается, что изменение в нейронных тканях может влиять на уровень белка SELENBP1 при некоторых патологиях, включая шизофрению. В работах десятилетней давности показано увеличение активности мРНК у больных шизофренией и выявлена положительная корреляция между экспрессией генов и наличием психотического состояния, к тому же два однонуклеотидных полиморфизма в гене *SBP1* (*rs2800953* и *rs10788804*) были идентифицированы как локусы чувствительности к шизофрении (Kanazawa T. et al., 2009; Amar S. et al., 2010). Результаты изучения уровней белка в периферической крови свидетельствуют о повышенной экспрессии мРНК *SELENBP1* у пациентов с хронической шизофренией (Glatt S.J. et al., 2005). Однако у пациентов с недавно манифестированной шизофренией не обнаружено различий в

экспрессии периферической мРНК относительно здоровых лиц (Yao Y. et al., 2008; Udawela M. et al., 2015).

В литературе представлены результаты изучения уровней белка SELENBP1 в плазме крови у больных шизофренией с длительностью до полутора лет и у пациентов, резистентных к терапии. Полученные данные подтверждают отсутствие различий в экспрессии периферической мРНК *SELENBP1* между индивидуумами с резистентной шизофренией и здоровыми лицами. Однако интересен тот факт, что уровень белка SELENBP1 в плазме был ниже у лиц с недавно начавшейся шизофренией. Авторы предполагают, что существует специфический для ткани паттерн дифференциальной экспрессии для мРНК *SELENBP1* при шизофрении, но с поправкой, что полезность использования мРНК *SELENBP1* в качестве периферического биомаркера в клинических условиях должна быть подтверждена на более крупных когортах с популяциями разных этнических групп (Chau E.J. et al., 2018).

Сложно оспорить тот факт, что снижение уровня SELENBP1 в плазме у пациентов с недавно манифестированной шизофренией указывает на потенциальную специфическую роль этого белка в патофизиологии заболевания. Однако вопрос, принимает ли он непосредственное участие в нарушении функционирования ЦНС или же дело в опосредованном участии в нарушении нейропротекторного эффекта селена, приводящего к окислительному повреждению головного мозга, остается открытым.

В контексте изменений энергообмена и нейрогенеза нервной ткани высокий интерес привлекают инсулиноподобные белки. Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является неотъемлемым компонентом клеточной системы, регулирует выживание, рост, созревание и пролиферацию многих типов нервных клеток, таких как астроциты, олигодендроциты, клетки-предшественники нервов и стволовые нервные клетки (O'Kusky J. et al., 2012).

Исследования сосредоточены на двух подтипах: инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF-2). Исследователи показали, что передача сигналов посредством IGF-1 играет роль в патогенезе шизофрении (Venkatasubramanian G. et al., 2007). В частности, уровни IGF-1 в плазме были снижены у пациентов с шизофренией, ранее не получавших антипсихотики, и коррелировали с оценкой положительных симптомов по шкале PANSS. В работе 2020 года показано, что уровни IGF-2 в сыворотке имеют обратную корреляцию с отрицательными оценками PANSS, и эта корреляция остается значимой при учете основных характеристик: пола, возраста, уровня образования, ИМТ, истории болезни и возраста начала заболевания. Это позволяет предположить, что пациенты с пониженным уровнем IGF- 2 более подвержены серьезным негативным симптомам. С учетом ранее показанной связи тяжести

психотических симптомов со структурными изменениями в коре и полосатом теле, авторы предположили, что снижение IGF-2 при шизофрении может вызывать дисфункцию дофамина в коре и полосатом теле, что усугубляет негативные симптомы (Howes O.D. et al., 2012; Yang Y-J. et al., 2020).

В крупномасштабном исследовании, направленном на анализ изучения генетических корреляций между протеомом плазмы крови и психическими расстройствами, был выявлен набор кандидатов белков плазмы, показывающих ассоциацию с психическими расстройствами. Авторы использовали программное обеспечение LDSC (v1.0.0; https://github.com/bulik/ldsc) для поиска генетических корреляций между психическими расстройствами и 3283 белками плазмы крови (Cheng S. et al., 2020). Исследование проводилось с учетом последних данных GWAS о протеоме плазмы человека, в котором было количественно определено 3622 белка плазмы у 3301 здорового участника из исследования INTERVAL (Di A.E. et al., 2017; Sun B.B. et al., 2018). В работе было обнаружено 15 белков плазмы крови, коррелирующих с шизофренией, таких как катепсин Z (CTSZ), сфингозинкиназа 2 (SPHK2), цепь тропомиозина альфа-1 (TPM1), CMP-N-ацетилнейраминат-бета-галактозамид-альфа-2,3-сиалилтрансфераза 1 (ST3GAL1), сфингозин-1-фосфатный рецептор 1 (S1PR1) (S1PR1), белок суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 1B (TNFRSF1B) и др.

Самым интересным из выявленных белков можно считать сфингозин-1-фосфатный рецептор 1 (S1PR1). Экспрессия данного рецептора в олигодендроцитах участвует в процессе миелинизации в центральной нервной системе грызунов и может вносить вклад в глиальную дифференцировку, созревание и миелинизацию во время развития (Kim H.J. et al., 2011). Нокаут гена рецептора *S1PR1* вызывает поведенческий фенотип, напоминающий симптомы шизофрении (Contos J.J. et al., 2002).

Второй интересный белок, рецептор фактора некроза опухолей 1B (TNFRSF1B), также известный как рецептор фактора некроза опухоли 2 (TNFR2), представляет собой мембранный рецептор, который связывает фактор некроза опухоли альфа. TNFRSF1B экспрессируется в глии и нейронах, опосредует трофическую или защитную роль в выживании нейронов (Tada M. et al., 1994). У пациентов с шизофренией с аллелем *676G TNFRSF1B* снижены выживаемость нейронов, ветвление дендритов и способность к ремиелинизации (Thabet S. et al., 2011). В работе Noriko Kudo были обнаружены высокие уровни sTNFR2 в плазме у пациентов с шизофренией, включая пациентов, не принимавших антипсихотические препараты, и пациентов, резистентных к лечению. Также обнаружена отрицательная связь между уровнями sTNFR2 в плазме и когнитивными функциями у контрольной группы и пациентов с шизофренией (Kudo N. et

al., 2018). TNFRSF1B участвует в защите нейронов от апоптоза путем стимуляции антиоксидантных путей. Till A. и соавторы предположили, что полиморфизм гена TNFRSF1B приводит к более низкой способности индуцировать активацию NF-kB, что приводит к усилению TNFR1-индуцированного апоптоза (Till A. et al., 2005).

Возможно, выявленные в столь масштабной работе белки предоставят новое понимание будущих исследований психических расстройств и послужат фундаментальным ресурсом для понимания генетических механизмов воздействия протеома плазмы на психические расстройства.

В ходе проводимых в мире исследований было обнаружено, что для таких нозологий как биполярное аффективное расстройство, депрессивное расстройство и шизофрения можно выделить комплекс белков, концентрации которых в сыворотке крови повышены или снижены в каждом из представленных заболеваний. В мета-анализе Comes A.L. и соавт. представлены данные о многих белках, встречающихся во всех трех нозологиях (Comes A.L. et al., 2018). Эти результаты согласуются с предположением о том, что не существует единого биомаркера для диагностики тяжелых психических заболеваний и для клинического применения потребуется панель биомаркеров. Так, в одной работе приводят панель из 20 аналитов для дифференциальной диагностики БАР с депрессией и шизофренией (Haenisch F. et al., 2016). Авторы получили хорошие прогностические показатели при проверке различий между пациентами с первым эпизодом депрессии и пациентами, у которых впоследствии развились гипоманиакальные симптомы. Панель показала хорошие результаты при дифференциации групп пациентов с БАР и шизофренией, однако дальнейшего развития не получила. Причины отказа от данной панели авторами озвучены не были.

Самые первые крупные попытки создать диагностическую панель для дифференциальной диагностики психических расстройств были предприняты в 2010 году. Группой исследователей под руководством Schwarz E. был разработан тест для диагностики шизофрении, основанный на количественной оценке белков, которые были ранее выявлены с помощью протеомных методов анализа сыворотки крови. Данный тест позволял количественно оценить 51 белок с чувствительностью и специфичностью 83% (Schwarz E. et al., 2010). Высокая чувствительность и специфичность позволили авторам идентифицировать заболевание до проявления клинических симптомов (Schwarz E. et al., 2012b) и дифференцировать подтипы внутри одной нозологии на основе молекулярных профилей (Schwarz E. et al., 2012a; Schwarz E. et al., 2014). Однако последующие этапы оптимизации тестовой панели для дифференцировки шизофрении от иных психических

расстройств проведены не были. Причины, приведшие к остановке разработки, авторами не озвучены.

В последней работе была предпринята попытка разработать панель диагностики развития психотических состояний у лиц с высоким риском психоза (Mongan D. et al., 2020). Авторами описаны доказательства нарушения регуляции каскада комплемента и свертывающей системы. Некоторые белки комплемента оказались важными предикторами развития психоза, включая C4BPA, C1r, C6 и C8A. Данные белки функционально взаимодействуют с белками свертывающей системы крови плазминогеном и витамин К-зависимым белком S. Основные причины этих изменений остаются неизвестными, но согласуются с данными об активации воспалительных процессов, предшествующих психозу и другим психическим расстройствам, что может быть связанно с генетической изменчивостью комплемента C4 (Sekar A. et al., 2016). Некоторые выявленные в исследовании белки, такие как альфа-2-макроглобулин (A2M), mu тяжелая цепь иммуноглобулина M (IGHM), и белок-переносчик фосфолипидов (PLTP) были среди 10% наиболее информативных предикторов (Mongan D. et al., 2020). Полученные результаты совпадают с ранее известными исследованиями протеомов биполярного расстройства и депрессии, в которых также сообщалось о снижении A2M, IgM и C4BPA. Однако полученные данные невозможно рассматривать в качестве биомаркеров отдельных заболеваний, вероятнее всего появляющиеся нейроиммунные аномалий, сходные для многих расстройств, являются продуктом комбинированности генетических аномалий и экологических факторов, но белки, являющиеся таким продуктом, могут служить маркерами множества фенотипических проявлений.

Имеются интересные данные о влиянии антипсихотической терапии на изменение протеома сыворотки крови. Обнаружены изменения в фосфорилировании 45 белков после 6 недель лечения оланзапином (Jaros J. A. et al., 2012). Измененные фосфопротеины были в основном связаны с воспалительными реакциями, гомеостазом липидов и глюкозы, передачей сигналов ретиноевой кислоты и путями комплемента. Однако, неясно, происходят ли эти изменения под влиянием антипсихотиков непосредственно на белки в плазме крови или изменения связаны с клеточными пострансляционными модификациями.

Во многих работах изучающих влияние антипсихотической терапии на белки плазмы крови имеются определенные общие черты. Атипичные антипсихотические препараты оказывают существенное влияние на белки энергетических путей клетки, среди них можно выделить триозофосфат-изомеразу, фосфоглицератмутазу, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, цитохром-с-оксидазу и митохондриальную АТФ-синтазу (Teff K.L.,

Kim S.F., 2011; Martins-de-Souza D. et al., 2011). Тем не менее, у больных шизофренией наблюдается нарушение метаболизма глюкозы и митохондриальные дисфункции, не зависящие от антипсихотической терапии (Davison J. et al., 2017). Другие изменения связаны с белками цитоскелета, включая изоформы актина, тубулины и глиальный фибриллярный кислый белок (Pinacho R. et al., 2016). Кроме того, антипсихотические препараты, несомненно, оказывают влияние на белки, опосредующие синаптическую передачу, поскольку механизм их действия основан на модуляции моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии.

Несмотря на доказательства влияния антипсихотических препаратов на модуляцию вышеупомянутых белков, это не исключает их роли в этиопатогенезе шизофрении. Среди патологических процессов, лежащих в основе шизофрении, нарушение регуляции синаптических белков и белков цитоскелета подтверждается транскриптомными исследованиями и генетическими данными (Crabtree G.W., Gogos J.A., 2014; Cheng S. et al., 2020). Разумно предположить, что выявление особенностей протеомов у больных психическими расстройствами может быть осложнено многоуровневыми взаимодействиями между изменениями, вызванными патологическим процессом и изменениями, возникшими вследствие лекарственной терапии.

Заключение

Таким образом, после двадцати лет поисков биомаркеров для лабораторной диагностики шизофрении, так и не было выделено ни единичных маркеров, ни диагностических панелей, которые позволили бы стратифицировать пациентов в соответствии с типом молекулярной дисфункции, или в соответствии с его фенотипом.

Патогенез шизофрении связывают с изменением во множестве процессов, которые могут оказывать значительное влияние на центральную нейротрансмиссию, в связи, с чем долгое время в качестве биомаркеров рассматривались именно нейротрансмиттеры. Хотя изменения нейротрансмиттеров, наблюдаемые в головном мозге, не сопровождаются такими же паттернами на периферии, их предполагалось использовать в качестве потенциальных биомаркеров эффективности лекарственной терапии, из-за тесной связи с фармакологическими свойствами антипсихотических препаратов. Однако несмотря на длительную историю изучения, из-за многих несоответствий между исследованиями, ограниченного количества доказательств их достоверности и специфичности, отсутствие воспроизводимости на крупных когортах и независимых выборках, нейротрансмиттеры так и не получили широкого применения в качестве тераностических биомаркеров шизофрении, которые могли бы войти в клиническую практику.

Протеомные исследования шизофрении позволили взглянуть на патогенез не только сквозь призму основных нейрохимических гипотез, но и связали многие процессы между собой, объединив глутаматную, дофаминовую, эндоканнабиноидную, серотониновую гипотезы в единую цепь взаимодействий. При этом в качестве биомаркеров выступали уже не нейротрансмиттеры, а целые структуры нейронов.

Протеомные подходы к поиску биомаркеров психических расстройств в основном использовали изученные белки постмортального материала или результаты генетических исследований. Такие белки, как правило, представлены в сыворотке крови в концентрациях достаточных для изучения методами иммуноферментного или мультиплексного анализов, но существенным минусом такого подхода является, то, что высокоэкспрессируемые в сыворотке крови белки, не обладают достаточной специфичностью, и задействованы в огромном количестве биохимических путей, как в ЦНС, так и в периферической крови, а также существенно изменяются по действие антипсихотических препаратов, следовательно изменение их уровней не может достоверно отражать патологический процесс, происходящий в нейронах, синапсах или глиальной ткани.

Анализ сывороточного протеома все же позволил выявить многообещающие биомаркеры, но, несмотря на кажущуюся специфичность, при детальном анализе патологических путей, наблюдается их значительное перекрытие у основной триады диагнозов. Основные биологические процессы при всех трех расстройствах: депрессии, БАР и шизофрении – включают белки цитокиновых путей, свертывающей системы крови, системы комплемента, энергетического метаболизма, а также окислительного стресса и воспалительных реакций. Это вызывает вопросы о специфичности и достоверности результатов представленных исследований.

Гипотетические биомаркеры на сегодняшний день не позволяют провести точную дифференцировку между различными нозологиями. И хотя многочисленные идентифицированные биомаркеры позволили приблизиться к пониманию патофизиологического процесса, их практическое клиническое применение в значительной степени ограничено.

Другой подход в поиске биомаркеров основан на классическом протеомном анализе, где из полученного белкового профиля сыворотки крови отбираются интересующие исследователя аналиты, которые в дальнейшем характеризуются как специфичные для состояния, при котором данный протеомный профиль был получен. В данном подходе также имеется ограничение, связанное с невозможностью определения уровня аналита в сыворотке крови ввиду слишком малой его концентрации и недостаточной

чувствительности тестовых систем. Однако использование современных подходов высокопроизводительной протеомики представляет собой мощный инструмент для детального исследования белковых маркеров, что позволит в дальнейшем соотнести молекулярные пути с конкретными эндофенотипами психических расстройств. Создание платформ, использующих меньшее количество аналитов, но большее количество клинических образцов, обеспечит точную статистическую интерпретацию и позволит быстрее валидировать полученные результаты.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика всех лиц, включенных в исследование

Формирование групп пациентов для исследования и клиническая верификация диагнозов выполнена в клинике Научно-исследовательского института психического здоровья федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (директор – академик РАН, профессор, д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ Н.А. Бохан) на базе отделения эндогенных расстройств (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор А.В. Семке).

Протокол исследования сформирован согласно этическим принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и утвержден локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья от 23 мая 2016 года, дело №90/1.2016 (протокол №90). Клиническая верификация диагнозов проводилась квалифицированными врачами-психиатрами согласно клиническим критериям, утвержденным Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), для расстройств рубрики F2.

Критерии включения пациентов: лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 55 лет; клинически верифицированный врачами-психиатрами диагноз, установленный по критериям МКБ-10 – параноидная шизофрения (F20.0), простая шизофрения (F20.6), шизотипическое расстройство (F21), острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) и биполярное аффективное расстройство (F31); наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании (Приложение А).

Критерии включения здоровых лиц: идентичность по полу и возрасту исследуемой группе пациентов; наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании (Приложение А). Отбор здоровых лиц проводился с помощью углубленного опроса с использованием специальной анкеты, разработанной в НИИ психического здоровья (Приложение Б).

Критерии невключения для всех лиц: возраст младше 18 и старше 55 лет; наличие острых и обострение хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваний на момент обследования; острых инфекционных заболеваний менее чем за 4 недели до начала исследования; прием лекарственных средств и психоактивных (наркотических) веществ; наличие у пациента коморбидных психических и неврологических заболеваний; наличие заболеваний, передающихся половым путем; отказ от участия в исследовании.

В соответствии с Хельсинской декларацией пациенты и лица, входящие в контрольную группу, имеют право выйти из исследования в любое время и по любым причинам. В соответствии с протоколом исследования пациенты и лица контрольной группы могут быть исключены из исследования по следующим причинам: смерть; отсутствие информированного согласия на участие в исследовании; нарушение протокола.

Всего в рамках исследования обследовано 170 человек. Среди них 90 пациентов с расстройствами шизофренического спектра, 29 пациентов с биполярным аффективным расстройством и 51 здоровый донор. Половозрастные характеристики основных исследуемых групп представлены в Таблице 1. Между группами не выявлено статистически значимых отличий по распределению возраста, что отражает их однородность. Группа пациентов с расстройствами шизофренического спектра представлена пациентами со следующими диагнозами: шизофрения (F20.0 и F20.6); шизотипическое расстройство (F21); острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1).

На каждого пациента заполнялась базисная карта клинического обследования и бланк регистрации симптоматики по шкале PANSS (Приложение В).

Таблица 1 – Характеристика исследованных групп по полу и возрасту

Группа		Количество человек в группе	Пол М/Ж, чел	Возраст, лет Me [Q25;Q75]	Длительность, лет Me [Q25;Q75]	Возраст манифестации заболевания, лет Me [Q25;Q75]
Шизофрения	F20.6	24	15/9	35,0 [27,0;49,0]	12,5 [6,5;17,0]	18,0 [16,0;23,0]
	F20.0	58	26/32	31,0 [25,5;41,5]	4,0 [1,0;10,0]	26,0 [20,0;31,0]
Шизотипическое расстройство		4	3/1	19,0 [19,0;21,0]	2,5 [2,0;4,0]	18,5 [17,5;20,5]
ОППР с симптомами шизофрении		4	1/3	24,0 [22,0;27,5]	0,03 [0,02;0,27]	24,0 [22,0;27,5]
Биполярное аффективное расстройство*		29	10/19	32,0 [25,0;49,0]	9,0 [5,0;16,0]	23,0 [18,0;36,0]
Здоровые доноры		51	21/30	32,0 [26,0;41,0]	–	–

* Группа пациентов с биполярным аффективным расстройством включена в исследование на этапе количественной оценки 12-го белка, содержащего анкириновые повторы в качестве группы сравнения (Глава 5)

Более детальные характеристики пациентов приведены в подглавах Глав 3, 4 и 5.

2.2. Дизайн исследования

На первом этапе работы проводилось сравнительное протеомное профилирование сыворотки крови расстройствами шизофренического спектра и контрольной группы. Данный этап исследования проводился на выборке объемом 35 человек, в контрольную группу вошли 11 человек, по 4 человека были в группе простой шизофрении (F20.6), шизотипического расстройства (F21) и острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении (F23.1). Группа параноидной шизофрении включала пациентов с разными типами течения: эпизодический тип с нарастающим дефектом (F20.01) – 4 человека, эпизодический тип со стабильным дефектом (F20.02) – 4 человека, с периодом наблюдения менее года (F20.09) – 4 человека. На этапе пробоподготовки к масс-спектрометрическому анализу белков, применялись следующие методы исследования: иммуноаффинная жидкостная хроматография, препаративный электрофорез белков по методу Лэммли, ферментативный гидролиз белков в полиакриламидном геле (Глава 2, подглава 2.3.2., пункты 2.3.2.1-2.3.2.4.). Пробы пациентов с ОППР для масс-спектрометрии готовились по другой методике с целью сравнения возможностей двух методов (Глава 2, подглава 2.3.2, пункт 2.3.2.5.). Масс-спектрометрический анализ подробно описан в пунктах 2.3.2.6.-2.3.2.7.

На первом этапе проводилось сравнение полученных спектров белков между исследуемыми группами с целью определения разности в протеомных профилях больных расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц, а также для сравнения протеомных профилей между группами пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

На втором этапе работы полученные данные после предварительного биоинформатического и статистического анализа были интегрированы с различными функциональными классами белков, биологическими путями и механизмами. На основе полученных результатов были отобраны наиболее релевантные белки, опосредующие нейротрансмиссию и регулирующие нейрональное воспаление: белок серин/треонин-протеинкиназы DCLK1 (DCLK1), рецепторный белок серин/треонин протеинкиназа 1 (RIPK1) и 12-й белок, содержащий анкириновые повторы (ANKRD12).

Для валидации белков в качестве биомаркеров необходимо доказать его увеличение (изменение) с помощью количественных методов, что сделано на третьем и четвертом этапах работы.

Третий этап заключался в поведении абсолютных количественных измерений белков DCLK1 и RIPK1 в группах простой и параноидной шизофрении методом количественной

протеомики. Описание пробоподготовки и метода можно найти в пунктах 2.3.2.5., 2.3.2.8. Выборка составила 48 человек, 13 условно здоровых доноров, 13 пациентов с простой шизофренией и 22 пациента с параноидной шизофренией с разными типами течения: эпизодический тип с нарастающим дефектом (F20.01) – 9 человек, эпизодический тип со стабильным дефектом (F20.02) – 7 человек, с периодом наблюдения менее года (F20.09) – 6 человек.

На четвертом этапе, представленном в Главе 5, проводилась количественная оценка 12-го белка, содержащего анкириновые повторы (ANKRD12) методом непрямого неконкурентного иммуноферментного анализа (Глава 2, подглава 2.3.2., пункты 2.3.2.9.) в сыворотке крови пациентов с простой и параноидной шизофренией. Результаты анализа белка ANKRD12 представлены в отдельной главе ввиду его значимой связи с патогенезом шизофрении. На данном этапе работы концентрации белка ANKRD12 также определялись у пациентов с биполярным аффективным расстройством т.к. имеются литературные данные о прямой связи гистоновых деацетилаз с патогенезом данного расстройства (Benes F.M. et al., 2007; Sharma R.P. et al., 2008; Jakovcevski M. et al., 2013; Genomics Consortium, 2015). Общая выборка пациентов составила 70 человек: 11 человек с простой шизофренией, 30 человек с параноидной шизофренией и 29 человек с биполярным аффективным расстройством. В группу контроля вошли 30 условно здоровых доноров.

2.3. Методы исследования

Экспериментальная часть исследования проводилась на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С.А. Иванова) НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Масс-спектрометрический анализ проводился на базе центра коллективного пользования «Протеом человека» (руководитель – к.б.н. О.В. Тихонова), в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), г. Москва (директор – д.б.н. Е.А. Пономаренко).

Основные методы исследования:

1. Клинические методы (клинико-психопатологический, психометрический)
2. Психометрические методы
3. Лабораторные методы
4. Методы биоинформатики
5. Методы математической статистики

В качестве основного материала биохимических исследований использовалась сыворотка крови, получаемая путем отделения эритроцитов центрифугированием при 1500 об/мин 30 мин, при 4°С, на центрифуге с охлаждением Orto Alresa Digicen 21R (Spain). Кровь брали согласно стандартной процедуре из локтевой вены в пробирку с активатором образования сгустка SiO2 (Becton Dickinson Vacutainer, Netherlands), кровь забирали натощак. У пациентов кровь брали до назначения лекарственной терапии. Полученную сыворотку аликвотировали, замораживали и хранили при -80°С до использования.

2.3.1. Методы психометрического обследования

На каждого пациента врачами отделения заполнялся бланк регистрации симптоматики по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Использование шкалы PANSS обосновано высокой стандартизованностью, чувствительностью и валидностью психометрической методики (Kay S.R., 1987). Для оценки выраженности позитивных и негативных симптомов использовался вариант шкалы PANSS в интерпретации С.Н. Мосолова (2001). Приложение Г.

2.3.2. Лабораторные методы

2.3.2.1. Иммуноаффинная жидкостная хроматография

Образцы сыворотки 3-кратно разводили натрий-фосфатный буфером (Phosphate buffered saline, PBS), центрифугировали при 16 000 об/мин в течение 1 минуты на центрифуге Zentrifuge Z 36 HK (Hermle labortechnik Gmbh, Germany) при 4°С, и фильтровали через стандартный фильтр Filtropur S (Sarstedt, Germany) диаметром 22 микрона. После этого супернатант очищали на хроматографической колонке Multiple Affinity Removal Column Human-14 4.6 x 100 mm (Agilent, USA) с использованием хроматографа фирмы ÄKTA pure (GE Healthcare, USA).

Матрица колонки MARC Human-14 содержит поликлональные антитела для 14 наиболее распространенных белков в плазме или сыворотке крови (альбумин, IgG, антитрипсин, IgA, трансферрин, гаптоглобин, фибриноген, альфа-2-макроглобулин, кислый альфа-1-гликопротеин, IgM, аполипопротеин AI, аполипопротеин AII, комплемент C3 и транстиретин). Данный метод очистки применяется в большинстве протеомных исследований сыворотки или плазмы крови для обогащения низкокопийных белков (Gianazza E. et al., 2016; Garcia S., 2017).

2.3.2.2. Концентрирование белков с помощью центрифужных ультрафильтров Amicon Ultra-0.5 mL

Очищенную смесь белков концентрировали с помощью ультрафильтрации через центрифужные фильтры Amicon Ultra-0.5 mL (Merk Millipore, France) на 3 кДа. Перед началом с мембраны фильтра вымывали глицерин. В фильтр вносили 500 мкл деионизованной воды и центрифугировали при 14 000 об/мин в течение 15 минут на центрифуге Zentrifuge Z 36 HK (Hermle labortechnik Gmbh, Germany), затем фильтр переворачивали и удаляли остатки воды центрифугированием в течение 5 мин. Не допуская высыхания, вносили очищенную белковую смесь и центрифугировали при 11 000 об/мин в течение 15 минут при 20°C на центрифуге Zentrifuge Z 36 HK (Hermle labortechnik Gmbh, Germany). Полученные образцы переносили в чистые пробирки типа эппендорф. Определение концентрации белка проводили на приборе Epoch Microplate Spectrophotometer при длине волны 260/280 нм, в качестве стандарта был использован альбумин (BioTek, USA). Образцы с известной концентрацией аликвотировали и замораживали при -80°C для хранения и последующего использования.

2.3.2.3. Электрофорез

Образцы сконцентрированных белков разделяли с помощью электрофореза в 12% полиакриламидном геле по методу Laemmli (Laemmli U., 1970), в присутствии додецилсульфата натрия (SDS). Процедуру электрофоретического разделения проводили с использованием прибора Protean II xi Cell (Bio-Rad, USA).

Перед проведением электрофореза образцы смешивали с окрашивающим агентом в пропорции 1:2 (2 мл глицерина, 2 мл 0,5M Tris-HCl pH 6.8, 750 мкл деионизованной воды, 10 мкл 4% SDS, 30 мкл β-меркаптоэтанола, бромфеноловый синий). Полученную смесь, для лучшего взаимодействия белков с SDS, нагревали в течение 5 мин при 95°C, затем центрифугировали в течение 5 секунд для осаждения конденсата. На гель наносили пробы в расчете 30 мкг белка на карман. Для оценки миграции белков в геле использовали набор из 14 рекомбинантных высокоочищенных неокрашенных белков 10-200 кДа (Fermentas, USA).

Приготовленные растворы геля (Таблица 2), заливали между стеклами, формируя гель размером 16x16 см и толщиной 0,75 мм, вставляли гребенку для формирования карманов. Стекла с полимеризованным гелем помещали электрофоретическую камеру. В качестве электродного буфера использовали Трис-глициновый буфер (25 mM Tris, 192 mM глицин, 0.1% SDS, pH 8.3).

Таблица 2 – Расчет количества реактивов для приготовления разделяющего и концентрирующего гелей

Реактивы	Концентрирующий гель 4%	Разделяющий гель 12%
1.5 M Tris–HCL pH=8,8	–	7,5 мл
0.5 M Tris–HCL pH=6,8	5 мл	–
Акриламид/Бис-акриламид 30% (Соотношение 29:1)	3,2 мл	12 мл
10% SDS	200 мкл	300 мкл
TEMED	20 мкл	30 мкл
10% PSA	200 мкл	450 мкл

Электрофорез проводили в течение 6-7 часов при постоянном напряжении: концентрирующий гель – 150V; разделяющий – 180V. После электрофореза гели окрашивали красителем Coomassi Brilliant Blue G250 (0,1% Coomassi Brilliant Blue G250; 40% C_2H_5OH; 10% CH_3COOH). После окраски гель отмывали от фона до визуализации окрашенных бэндов в 5% CH_3COOH и 50% C_2H_5OH.

2.3.2.4. Ферментативный гидролиз белков в полиакриламидном геле

Белковые пятна (~3мм³) вырезали из геля с помощью скарификатора и помещали в пробирки типа эппендорф. Процедуру отмывки геля от краски проводили трехкратно в 50% ацетонитриле с 50% бикарбонатом аммония, для этого в пробирку с кусочком геля вносили по 100 мкл свежеприготовленного раствора и 10 минут перемешивали на шейкере, надосадочную жидкость сливали и промывали гель деионизованной водой.

Каждый образец подвергали протеолитическому расщеплению трипсином в геле, в соотношении 0,1 мкг трипсина Sequencing Grade Modified Trypsin (Promega, USA) на 100 мкг белка. Трипсин разводили в 50 mM NH_4HCO_3 и 50 mM CH_3COOH. Пробы ставили в холодильник на 1 час при 4°C, для насыщения геля раствором. Затем пробы помещали в термостат на 18 часов при 37°C для проведения реакции трипсинолиза.

После окончания трипсинолиза проводили экстракцию пептидов из геля, для этого в пробирку добавляли 30 мкл смеси, содержащей 50% ацетонитрила и 5% муравьиной кислоты, затем перемешивали на шейкере в течение 15 минут (трехкратное повторение). Супернатант отбирали в чистые пробирки типа эппендорф и высушивали на вакуумном концентраторе Eppendorf Concentrator plus (Eppendorf, Germany). Образцы замораживали при -80°C для хранения и последующего использования в качестве исследуемых образцов для проведения масс-спектрометрического анализа.

2.3.2.5. Ферментативный гидролиз белков на ультрафильтрах

Метод получения пептидов включает семь этапов. Все буферы на каждом этапе готовятся непосредственно перед использованием. Смесь белков вносили в концентрирующие фильтры Amicon Ultra-0.5 mL на 30 кДа, в объеме 100 мкл с концентрацией тотального белка 1,5 мг.

1. Восстановление: 100мМ дитиотреитол (dithiothreitol, DTT) в 100мМ Tris-HCl, pH 8,5 (готовится непосредственно перед использованием из 500мМ стокового раствора Tris-HCl, pH 8,5 и 2М стокового раствора DTT).

   На фильтр вносили 100 мкл восстанавливающего раствора, перемешивали на шейкере в течение 20–30 секунд, инкубировали в течение 1 часа при температуре 56°C), затем центрифугировали при 9000 об/мин в течение 15 минут в термостатируемой центрифуге Zentrifuge Z 36 HK (Hermle labortechnik Gmbh, Germany) при температуре 20°C.
2. Промывка 1: 8М мочевина в растворе, содержащем 100мМ Tris-HCl, pH 8,5.

   Пробы трехкратно промывали путем добавления 200 мкл буфера для промывки с последующим центрифугированием при 9000 об/мин в течение 15 минут в термостатируемой центрифуге при температуре 20°C.
3. Алкилирование: 50 мМ йодацетамид, растворенный в буфере для промывки (8М мочевина в растворе, содержащем 100мМ Tris-HCl, pH 8,5).

   К пробам в концентрирующих фильтрах добавляли 100 мкл алкилирующего раствора, инкубировали в течение 1 часа при температуре 25°C, затем центрифугировали при 9000 об/мин в течение 15 минут в термостатируемой центрифуге при температуре 20°C.
4. Промывка 2: 8М мочевина в растворе, содержащем 100мМ Tris-HCl, pH 8,5.

   После алкилирования пробы дважды промывали 200 мкл буфера для промывки с помощью центрифугирования при 9000 об/мин в течение 15 минут при температуре 20°C.
5. Промывка 3: водный раствор 50 мМ аммония бикарбоната, pH 8,5.

   Пробы двукратно промывали 200 мкл буфера для трипсинолиза с последующим центрифугированием при 9000 об/мин в течение 15 при температуре 20°C.
6. Трипсинолиз: Трипсин Sequencing Grade Modified Trypsin (Promega, USA) лиофилизированный, модифицированный, температура хранения -20ºC.

   К пробам в концентрирующих фильтрах добавляли по 100 мкл буфера для трипсинолиза, и к каждой пробе добавляли раствор трипсина в соотношении общая

масса фермента/общая масса белка =1/100 и инкубировали в течение ночи при температуре 37°С. Крышку пробирки закрепляли парафильмом во избежание испарения буфера.

7. Получение раствора пептидов:

   Для получения раствора пептидов фильтры промывали 50 мкл 30% раствора муравьиной кислоты с помощью центрифугирования при 9000 об/мин в течение 15 минут в термостатируемой центрифуге при температуре 20°С. Затем пробы высушивали на роторном испарителе Eppendorf Concentrator plus (Eppendorf, Germany).

2.3.2.6. Идентификация белков сыворотки крови с помощью масс-спектрометрии

Полученные образцы пептидов анализировали с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent серии 1100 (Thermo Fisher Scientific, USA), соединенного с гибридным квадрупольным масс-спектрометром с Фурье-преобразованием Orbitrap Q-exactive HF (Thermo Fisher Scientific, USA) и LTQ Orbitrap Velos (Thermo Fisher Scientific, USA). Разделение пептидов проводили на колонке с обращённой фазой RP-HPLC Zorbax 300SB-C18 (C18 3,5 мкм, внутренний диаметр 75 мкм и длина 150 мм) с использованием линейного градиента от 95% буфера А (вода, 0,1% муравьиная кислота) и 5% буфера Б (вода, 0,1% муравьиная кислота и 80% ацетонитрил) до 60% буфера В в течение 45 минут при скорости потока 0,3 мкл / мин.

Масс-спектры получали в режиме положительных ионов с использованием анализатора типа орбитальной ионной ловушки с разрешением 30000 (нормировано на m/z 400) для MS и 7500 (нормировано на m/z 400) для MS/MS сканирования. Предел контролируемой интеграции ионов (AGC) был установлен на уровнях 2×10^5 и 1×10^5 ионов для MS и MS/MS, соответственной, с максимальным временем инжекции ионов не более 50 и 100 мс для MS и MS/MS уровней, соответственно. Сканирование MS сопровождалось MS/MS спектрами пяти наиболее родительских ионов в одном цикле. Использовалась ударная высокоэнергетичная диссоциация (HCD), нижнее пороговое значение сигнала было установлено на уровне 5000 условных зарядов/мс с изоляцией в пределах ширины 2 mm/z единиц. Нормализованная (на m/z=524 и z=2+) энергия соударении составляла 35 эВ. Рекуррентные ионы исключали в динамическом режиме длительность 60 с единичного сканирования в течение 1 с цикла сканирования. Однозарядные ионы с неразрешённым зарядным состоянием были исключены из тандемного MC/MC сканирования (Naryzhny S.N., 2016).

2.3.2.7. Обработка данных масс-спектрометрии с использованием программного обеспечения Mascot

Идентификацию белков проводили путем поиска совпадения значений экспериментальных масс с массами белков, аннотированных в соответствующих базах данных с использованием программного обеспечения Mascot Ver. 2.1 (, «Matrix Science», USA). Были заданы следующие параметры поиска: точность определения массы 5 ppm, таксон Homo sapiens, база данных белковых последовательностей Uniprot KB (Swiss Prot), фермент трипсин, допустимые зарядные состояния ионов 2+, 3+ и 4+. При вводе параметра «Молекулярный вес» использовали экспериментальное значение массы, изменяемое с точностью ± 0.6 Da. Погрешность определения масс ионов пептидных фрагментов составляла примерно 0.03%. Параметры работы программы Mascot определяли для масс-спектров, полученных с Фурье-преобразованием, значение, значение допуска на расхождение между теоретической и экспериментальной массой пептида устанавливали не более 10 м.д. (± 5 м.д.), допуск на расхождение между теоретической и экспериментальной массой пептидного фрагмента не более 0,01 Да. При проведении идентификации допускалось не более одного внутреннего участка гидролиза на пептид.

2.3.2.8. Количественный масс-спектрометрический анализ с использованием синтетических пептидных стандартов

Измерение абсолютной концентрации белков в образцах сыворотки крови человека проводилось методом мониторинга выбранных реакций (Selected Reaction Monitoring, SRM) на тройном квадрупольном масс-спектрометре TSQ Vantage (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием синтетических пептидных стандартов с включением стабильных изотопов углерода ^{13}C и азота ^{15}N.

Хроматографический анализ выполняли с помощью нано-потоковой хроматографической системы Dionex UltiMate 3000 RSLCnano System (Thermo Fisher Scientific, USA). Смесь гидролизата сыворотки крови и синтетических пептидных стандартов, меченных стабильными изотопами в объеме 1 мкл загружали на обогащающую колонку Zorbax 300SB-C18, диаметр частиц 5 мкм, 5мм×0,3мм (Agilent Technologies, USA), и промывали подвижной фазой для загрузки и промывки обогащающей колонки (5% раствор ацетонитрила в 0,1 % муравьиной кислоте и 0,05% трифторуксусной кислоте) при скорости потока 5мкл/мин в течение 5 мин. Пептиды разделяли на аналитической колонке Zorbax 300SB-C18, диаметр частиц 3,5 мкм, 150 мм×75 мкм (Agilent Technologies, USA) в градиенте подвижной фазы А (0,1 % раствор муравьиной кислоты) и подвижной фаза Б (80% раствор ацетонитрила в 0,1% муравьиной

кислоте) при скорости потока 0,4 мкл/мин. Загрузку образца на аналитическую колонку проводили в 5% подвижной фазы Б в течение 5 мин, после чего линейно увеличивали концентрацию подвижной фазы Б до 30% в течение 30 мин, затем в течение 2 мин увеличивали концентрацию подвижной фазы Б до 100 %, и удерживали изократическое содержание 100% подвижной фазы 100% в течение 10 минут, после чего в течение 2 мин уменьшали концентрацию подвижной фазы Б до 5 %, и уравновешивали систему в начальных условиях градиента в течение 15 мин.

Целевой масс-спектрометрический анализ выполняли на тройном квадрупольном масс-спектрометре TSQ Vantage (Thermo Fisher Scientific, USA) в режиме мониторинга селективных реакций (SRM) для транзиций*, приведенных в Таблице 3. Ионизацию осуществляли при напряжении на капилляре 2,0 кВ. Сканирование осуществляли с окном изоляции 1,2 m/z и 0,8 m/z для первого и третьего квадруполя, соответственно, диапазон окна толерантности родительского иона составил 0,5 m/z, время цикла составило 1,2 сек. Величина заряда родительских и фрагментарных ионов указана в верхнем индексе соответствующих величин m/z.

Результаты были проверены с использованием программного обеспечения Skyline MacCoss Lab Software (версия 4.1.0) для сравнения хроматографических профилей эндогенного пептида и соответствующего синтетического стандарта. Соотношение площадей под пиком для эндогенного пептида и соответствующего стандарта рассчитывалось в Skyline в автоматическом режиме. Для определения количества белка соотношение, рассчитанное в Skyline, перемножали на известное содержание каждого стандарта.

Таблица 3 – Транзиции*, использованные в методе мониторинга селективных реакций (SRM)

AN UniProt	Аминокислотная последовательность	Тип пептида	Величина m/z родительского иона	Величина m/z фрагментного иона	Величина энергии активации
O15075 (DCLK1)	DIKPENLLVYEHQ DGSK	Природный пептид	662.3373+3	800.3533	27
				963.4167	27
				1062.485	27
				814.8994	27
		Синтетический стандарт	663.673+3	804.3604	27
				967.4237	27
				1066.492	27
				816.9029	27

AN UniProt	Аминокислотная последовательность	Тип пептида	Величина m/z родительского иона	Величина m/z фрагментного иона	Величина энергии активации
Q13546 (RIPK1)	YQAIFDNTTSLTDK	Природный пептид	808.8938+2	879.4418	22
				994.4687	27
				1141.537	27
				1325.658	27
		Синтетический стандарт	812.4023+2	886.459	27
				1001.486	27
				1148.554	27
				1332.676	27

*Транзицией является специфическая пара величин m/z, соответствующих родительскому и фрагментарному иону.

Для количественного анализа данные масс-спектрометрии обрабатывались в автоматическом режиме в программном обеспечении QuanBrowser Thermo Xcalibur 2.2 SP1.48 (Thermo Scientific, USA).

2.3.2.9. Определение количества 12-го белка, содержащего анкириновые повторы в сыворотке крови методом непрямого неконкурентного ИФА

Для количественной оценки 12-го белка, содержащего анкириновые повторы (ANKRD12), выявленного с помощью масс-спектрометрического анализа у больных шизофренией, использовался набор ELISA Kit for Ankyrin repeat domain-containing protein 12 from Homo sapiens (Human) (Cloud-Clone Corp., USA).

В соответствующие лунки планшета, сорбированного антителами специфичными для 12-го белка, содержащего анкириновые повторы, вносили стандарты и образцы. Затем в каждую лунку микропланшета добавляли авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (*Horseradish peroxidase,* HRP), и инкубировали. Во время инкубации антитела, иммобилизованные в лунках, связываются с белком ANKRD12, содержащимся в образцах. При последующей промывке из лунок удаляются все не связавшиеся компоненты. В качестве субстрата используется тетраметилбензидин (TMB). После добавления раствора субстрата TMB только в тех лунках, которые содержат ANKRD12, биотин-конъюгированное антитело и фермент-конъюгированный авидин, будет происходить изменение цвета. Реакция фермент-субстрат заканчивается добавлением раствора серной кислоты. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации ANKRD12 в образце. Изменение цвета детектируют спектрофотометрически при длине волны 450 ±10 нм. Концентрацию ANKRD12 в

образцах рассчитывали сравнением оптической плотностью образцов по стандартной кривой. Калибровочную кривую (единицы абсорбции (оптическая плотность) против концентрации калибраторов) строили, используя значения оптической плотности, полученные для калибраторов. Количество ANKRD12 определяли в нг/мл исходной сыворотки.

2.4. Биоинформатический анализ

Анализ белок-белковых взаимодействий и идентификация задействованных биологических путей проводилась с использованием инструментов биоинформатики: онлайн ресурс WebGestalt (http://www.webgestalt.org/) (Wang J. et al., 2017); база данных известных и предсказанных белок-белковых взаимодействий STRING (https://string-db.org/) (Szklarczyk D. et al., 2019); базы биологических путей и их взаимодействий Reactome (https://reactome.org/) (Jassal B. et al., 2020); базы Gen Ontology (http://geneontology.org/) (Gene Ontology Consortium, 2021); базы данных ассоциаций генов и болезней DisGeNET (https://www.disgenet.org/) (Piñero J. et al., 2020).

Для работы с базами Gen Ontology и Reactome использовался инструмент ПАНТЕРА (PANTHER, **P**rotein **An**alysis **Th**rough **E**volutionary **R**elationships) (http://pantherdb.org/) (Mi H. et al., 2019). Часть анализа белков была проведена с использованием оригинальных систем классификации белков ПАНТЕРА: Семейство и подсемейство, Молекулярная функция, Биологический процесс, Пути взаимодействия между молекулами.

Идентификационные коды белков загружались в базы для определения потенциальных взаимодействий между выявленными белками, биохимическими путями и списками болезней. Для анализа используются биномиальные тесты для расчета вероятности, показанной для каждого результата, а вероятность (p) корректируются поправкой для ложноположительных результатов при множественных сравнениях (FDR). Значение $p>0,05$.

Для анализа литературных данных использовались библиографическая база данных PubMed, web-приложение Pubpular (https://heart.shinyapps.io/PubPular/) и инструмент интеллектуального анализа текста FACTA + (http://www.nactem.ac.uk/facta/).

PubPular позволяет выполнять крупномасштабный библиографический анализ статей, содержащихся в базе PubMed (Lau E. et al., 2018). Запрос PubMed осуществляется через NCBI EUtils API для получения связанных статей, затем web-приложение автоматически анализирует каждый белок, на который ссылаются в статьях, с использованием ресурсов Gene2PubMed, и выполняет вычисление связи между белком и

запрашиваемой темой, что позволяет отобрать публикации, специфичные для запроса из общего количества публикаций в PubMed.

FACTA + позволяет определить ассоциации между биомедицинскими концепциями, включая гены, белки, болезни, симптомы, лекарства и химические соединения (Tsuruoka Y. et al., 2008). Для каждого термина запроса извлекаются и ранжируются связанные биомедицинские концепции. Пользователи могут просматривать отрывки из литературы, описывающие ассоциацию. FACTA + также позволяет пользователям находить косвенно связанные концепции, ранжируя связи второго порядка между термином запроса и целевыми концепциями.

2.5. Статистическая обработка результатов

Для проведения статистической обработки полученных результатов использовали пакет стандартных прикладных программ «STATISTICA» версии 10.0 для Windows и статистическую среду R (http://www.r-project.org). Полученные результаты были проверены на нормальность распределения при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Достоверность различий между несколькими независимыми группами, характеризующимися количественными признаками и не подчиняющихся нормальному закону распределения, оценивалась с использованием непараметрического рангового критерия Краскела-Уоллиса, для двух независимых групп – с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты отражали в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для оценки достоверности различий качественных признаков использовался точный непараметрический критерий Фишера с поправкой Йетса, применяемый для выборок размером менее 50. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Масс-спектрометрический анализ сыворотки крови проводился на базе центра коллективного пользования «Протеом человека» (руководитель – к.б.н. О.В. Тихонова), в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» г. Москва (Директор – д.б.н. Е.А. Пономаренко). Подробное описание метода находится в пункте 2.3.2.6. Главы 2.

3.1. Основные клинические характеристики обследованных лиц

Сравнительный протеомный анализ проводился на выборке из 35 человек (18 женщин, 17 мужчин). Основная часть обследованных лиц составила две основные группы исследования – простая (F20.6) и параноидная (F20.0) шизофрения. В группы сравнения входили пациенты с шизотипическим расстройством (F21) и острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении (F23.1). В группу пациентов с параноидной шизофренией включены пациенты с периодом наблюдения менее года (F20.09), с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом (F20.01) и со стабильным дефектом (F20.02).

Пациенты в группах F23.1 и F21 и F20.09 ранее не принимали лекарственную терапию, у остальных пациентов с шизофренией наблюдался перерыв в приеме антипсихотической терапии от 2-3 месяцев до года.

В исследование включены лица от 18 до 55 лет. Медианы возрастов всех лиц, вошедших в обследование, и медианы длительности заболевания лиц с расстройствами шизофренического спектра представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика исследуемых групп по полу, возрасту и длительности заболевания

Группа		Пол М/Ж, чел	Возраст, лет Me [Q25;Q75]	Длительность заболевания, лет Me [Q25;Q75]
Шизофрения	F20.6	4/0	31,0 [25,5;40,5]	12,5 [6,5;17.00]
	F20.01	2/2	30,5 [27,0;37,0]	5,0 [3,5;7,0]
	F20.02	1/3	47,5 [39,0;50,5]	4,0 [2,5;5,0]
	F20.09	3/1	24,0 [21,0;27,5]	0,5 [0,4;0,75]
Шизотипическое расстройство		3/1	19,0 [19,0;21,0]	2,5 [3,0;4,0]
ОППР с симптомами шизофрении		1/3	24,0 [22,0;27,5]	0,03 [0,02;0,04]
Здоровые доноры		3/8	39 [29;43]	–

Возраст манифестации заболевания у большинства обследованных с шизофренией отмечался в промежутке 15-24 года (44%), 25-40 лет (44%), и единичными случаями представлена манифестация в возрасте более 41 года. В группе ОППР дебют заболевания приходился на промежуток от 20 до 30 лет, а у пациентов с шизотипическим расстройством на 17-19 лет.

На момент обследования у 75% пациентов с простой шизофренией длительность заболевания была более 10 лет. Средний возраст дебюта шизофрении в группе составил 21,3±6,5 лет. Исследование социального статуса показало, что все пациенты в группе имели инвалидность по психическому заболеванию, а уровень образования не превышал средне-специального.

В группе пациентов с параноидной шизофренией у большей части длительность заболевания находилась в диапазоне от года до 5 лет (82%) и от 6 до 10 лет (28%). Средний возраст дебюта в группе составил 29,6±9 лет. Высшее образование имеют 54,5%, 18% среднее образование, остальные средне-специальное и неоконченное высшее. Однако вне зависимости от полученного образования 64% пациентов являются безработными, и лишь 27% пациентов экономически занятыми.

Группы пациентов с острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении и шизотипическим расстройством включены в исследование как группы сравнения ввиду сложности проведения дифференциальной диагностики данных состояний при первичном поступлении в психиатрические клиники. Данные группы являются максимально однородными и не дают статистически значимых различий по возрасту, возрасту манифестации и длительности заболевания.

Выраженность симптомов у пациентов с шизофренией на момент исследования оценивалось по шкале PANSS. Позитивные симптомы в общей группе больных шизофренией были выражены умеренно, средний суммарный балл составил 20,7±4,4. Выраженность негативной симптоматики была выше 24,5±5,1 баллов. Среднее значение суммы баллов общепсихопатологической симптоматики составило 47,2±9,8, что отражает ее умеренную выраженность. В целом среднее значение баллов общей тяжести психопатологии (total PANSS) 91,6±19,7 говорит о средней выраженности патологических процессов.

Для группы пациентов с параноидной шизофренией позитивные симптомы были отражены средним значением в 20,3±5,04 балла, негативные в 23,4±5,5 балла, баллы общепсихопатологической симптоматики составили 46,2±10,9. В группе пациентов с простой шизофренией расклад средних значений баллов был несколько выше, так для позитивных симптомов баллы составили 21,7±0,96, для негативных 27,6±2,08 балла, для общепсихопатологической симптоматики 50,3±6,02 баллов. Значение баллов общей тяжести психопатологии (total PANSS) для параноидной шизофрении были 89±22 балла, для простой шизофрении 100,2±6,7 баллов. Таким образом, показатели PANSS объективизируют большую степень тяжести в группе простой шизофрении. Низкие показатели по шкале PANSS у больных параноидной шизофренией можно объяснить нахождением пациентов в состоянии неполной ремиссии или ее послаблении.

Для оценки тяжести состояния у больных шизотипическим и острым полиморфным психотическим расстройствами шкала PANSS не использовалась в виду того, что даже разные подтипы шизофрении могут давать качественно разные результаты (Anderson A.E. et al., 2017).

Больные с диагнозом шизотипическое расстройство попадали в клинику с выраженным негативным симптомокомплексом: апатия и притупление эмоциональных реакций, неадекватность эмоциональных реакций, социальное отчуждение, снижение профессиональной продуктивности. Для больных с острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении были характерны следующие симптомы: вкладывание мыслей, передача мыслей, бредовое восприятие, бред, инкогерентное мышление неадекватность эмоциональных реакции. Для группы пациентов с параноидной шизофренией с периодом наблюдения менее года был характерен параноидный психопатологический синдром. В группе параноидной шизофрении у пациентов с эпизодическим типом течение с нарастающим дефектом наблюдался галлюцинаторно-параноидный синдром, у пациентов со стабильным дефектом психопатоподобный и неврозоподобный синдромы.

3.1. Сравнительный протеомный анализ белковых профилей сыворотки крови у исследуемых групп

В результате масс-спектрометрического анализа и идентификации белков в базе данных белковых последовательностей UniProtKB во всех исследуемых группах было идентифицировано суммарно 4353 белка. На Рисунке 1 представлено количество идентифицированных белков в каждой группе.

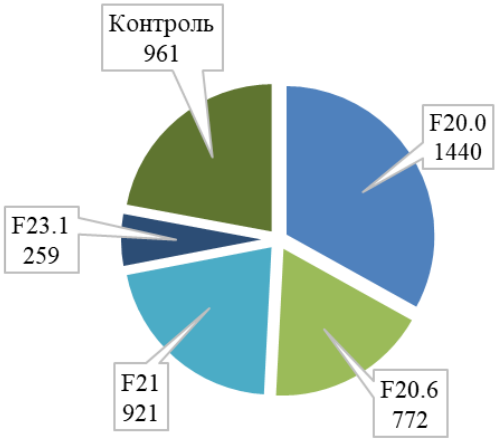

Рисунок 1 – Диаграмма распределения идентифицированных белков между исследуемыми группами

Проведен статистический анализ различий между белками групп расстройств шизофренического спектра и белками группы контроля. Для анализа качественных признаков с малыми частотами использовался точный тест Фишера с поправкой Йетса (Таблица 5). Это метод был использован для обработки результатов т.к. он позволяет включить в статистическую обработку низкокопийные нейроспецифичные белки, находящиеся в сыворотке крови в экстремально низких количествах. Между группами выявлены достоверные отличия высокого уровня значимости,

Таблица 5 – Достоверность отличий протеомов расстройств шизофренического спектра при сравнении с контролем

	Белки групп расстройств шизофренического спектра	Критерий Фишера, *p*
Контроль – F20.0	1113	9,67E-09
Контроль – F20.6	589	9,65E-05
Контроль – F21	678	0,0006
Контроль – F23.1	100	0,00635

При сравнении исследуемых групп больных со здоровыми лицами было определено количество белков, отличающих каждую группу от контроля. В трех исследуемых группах, F20.0, F20.6, и F21, процент совпадений белков с группой контроля невелик, что говорит о значительном различии в протеомных профилях пациентов и здоровых доноров. Максимальное количество совпадений выявлено при сравнении белков группы F23.1 с белками группы контроля. Большое количество совпадений, возможно, обусловлено изначально меньшим количеством идентифицированных белков, или же небольшой длительностью заболевания в группе F23.1, что отражено незначительными количественными изменениями в протеомном профиле, однако уровень значимости является наибольшим именно для данной пары.

Следующий этап анализа заключался в сравнении протеомов между изучаемыми группами. В данном сравнении из белковых профилей исследуемых групп не исключались белки, присутствующие в контрольной группе. В Таблице 6 приведены результаты межгруппового сравнения протеомных профилей. Между группами выявлены достоверные отличия высокого уровня значимости.

Таблица 6 – Достоверность отличий протеомов расстройств шизофренического спектра при межгрупповом сравнении

Группы сравнения	Белки групп расстройств шизофренического спектра	Критерий Фишера, *p*
F20.0 F20.6	1125 457	0,0008
F20.0 F21	869 350	3,20E-12
F20.0 F23.1	1302 121	0,006
F20.6 F21	522 671	0,016
F20.6 F23.1	630 117	5,35E-09
F21 F23.1	802 140	2,06E-06

Сравниваемые расстройства показали высокий процент различий и, тем самым, высокую специфичность протеомных профилей. Основной количество совпадений белков выявлено в паре сравнения F20.0/F21. Наименьшее количество совпадений выявлено в паре F20.0/F23.1

Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне значимости различий в белковых профилях изучаемых групп, что указывает на разницу в патогенезе данных расстройств.

С помощью программы PANTHER были определены функциональные классы белков для каждой группы. Однако собственный классификатор PANTHER ™ Protein Class (версия 16.0, от 01.12.2020 г.) содержит лишь 210 позиций, что не позволило классифицировать каждый белок с максимальной точностью, следовательно, часть белков попало в категорию Неклассифицированные (UNCLASSIFIED). Ручная обработка для данных белков не проводилась. Белки, встречающиеся в каждой группе, относились ко всем основным классам белков.

Для оценки различий в протеомных профилях исследуемых групп, были выбраны белки, встречающиеся только у больных одним расстройством и не встречающиеся у здоровых лиц. Уникальные белковые спектры формировались путем симметричного сравнения протеомных профилей всех пяти групп с удалением общих белков. Количество белков в каждой группе показано на Рисунке 2.

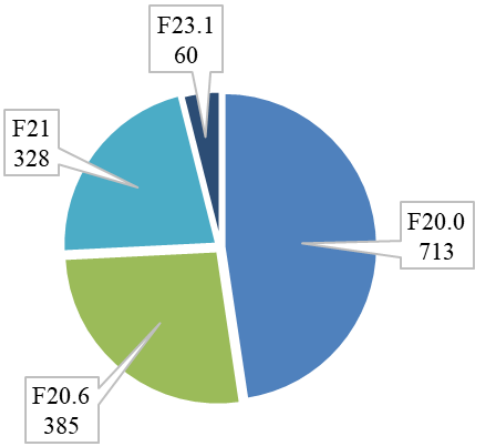

Рисунок 2 – Диаграмма распределения групп-специфичных протеомных профилей между исследуемыми группами

Дальнейший анализ белков проводился на сформированных белковых спектрах. Белки, специфичные для каждой группы, были распределенные по классам. В Таблице 7 представлено количество белков, относящихся к определенному классу в каждой исследуемой группе, и указана значимость различий.

Таблица 7 – Классы белков, определенные с помощью программы PANTHER для каждой исследуемой группы

Классы белков	F20.0		F20.6		F21		F23.1	
	Количество белков	Критерий Фишера, *p*	Количество белков	Критерий Фишера, *p*	Количество белков	Критерий Фишера, *p*	Количество белков	Критерий Фишера, *p*
Белки внеклеточного матрикса	–	–	12	5.84E-03	–	–	–	–
G-белки и ингибиторы протеаз	63	3.8E-03	11	3.41E-02	–	–	–	–
Везикулярный транспорт	–	–	4	4.69E-02	–	–	–	–
Метаболические ферменты	101	2.64E-02	20	1.11E-02	75	3.88E-02	–	–
Киназы и/или протеазы	–	–	5	3.12E-02	27	4.50E-02	5	2.14E-02
Метаболизм нуклеиновых кислот	32	4.79E-02	–	–	–	–	12	4.68E-02
Регуляторы транскрипции	60	2.06E-02	12	4.22E-02	–	–	–	–
Трансляция	83	2.55E-05	–	–	–	–	–	–
Трансмембранные сигнальные рецепторы	15	3.00E-03	18	2.24E-02	4	2.04E-02	4	1.03E-02
Транспорт АТФ	–	–	–	–	–	–	5	2.33E-02
Цитоскелет	83	3.11E-06	59	6.05E-03	23	4.32E-02	–	–
Белки ремоделинга хроматина	25	1.07E-02	–	–	–	–	2	1.9E-02
Шапероны	–	–	–	–	3	2.20E-02	–	–
Неклассифицированные белки (UNCLASSIFIED)	202	8.69E-09	249	9.75E-03	196	3.46E-06	32	6.93E-06

Основная часть белков во всех группах была распределена между тремя основными классами: метаболические ферменты, цитоскелет и трансмембранные сигнальные рецепторы. Полученные данные сходны с представленными в ранних работах и в современных крупномасштабных поисковых исследованиях (Woods A.G., et al., 2012; Perkovic M.N. et al., 2017; Cheng S. et al., 2020). В данном исследовании при изучении распределения белков по классам были получены интересные результаты, так большая часть белков, опосредующих трансляционные и транскрипционные процессы, встречались в группе параноидной шизофренией. Для группы простой шизофрении основное количество белков относилось к рецепторному аппарату, везикулярному транспорту и к белкам экстрацеллюлярного матрикса. Белки групп F21 совпадали с классами других групп, за исключением наличия специфичных белков-шаперонов. Интересным оказалось распределение белков в группе F23.1, большая часть которых была классифицирована, как белки метаболизирующие нуклеиновые кислоты. Белки данной категории встречалась только в группе F23.1 и в группе F20.0. Также только в двух данных группах встречались хроматин связывающие/регулирующие белки.

Анализ распределения белков по классам позволяет предположить, что для группы параноидной шизофрении превалирование белков синтетического аппарата клетки отражает активные внутриклеточные процессы, что может быть обосновано активацией репарационных процессов. Выраженность внутриклеточных процессов может быть также опосредована ранними этапами развития шизофренического процесса, так как в общую группу больных параноидной шизофренией входят лица с периодом наблюдения менее года. Однако классифицирование белков внутри подгруппы опровергает данное предположение. Из Таблицы 8 видно, что классы белков в большей степени совпадают с группой F21 (Таблица 7).

Таблица 8 – Распределение белков по классам в подгруппе F20.09

Классы белков	Количество белков	Критерий Фишера, p
Метаболические ферменты	12	4.42E-02
Модифицирующие ферменты	24	3.97E-04
Трансмембранные сигнальные рецепторы	2	9.39E-05
Цитоскелет	36	2.59E-02

На основе полученных данных можно заключить, что протеомный спектр каждой изучаемой группы представлен специфичным набором белков.

Для детального анализа белков каждой группы были определены биологические процессы с использованием PANTHER ™ GO slim (версия 16.0, от 01.12.2020 г.). Общие биологические процессы для каждой исследуемой группы представлены в Приложении Д.

В группе параноидной шизофрении 713 белков задействованы в 105 биологических процессах, объединенных в группы (Таблица 9).

Таблица 9 – Биологические процессы, характеризующие значимые белки в сыворотке крови больных параноидной шизофренией (PANTHER)

Группы биологических процессов		Количество процессов	ID процесса*
Метаболические процессы	Биосинтез макромолекул	2	GO:0034645
	Макромолекулярные процессы	4	GO:0043170
	Метаболизм нуклеиновых кислот	8	GO:0090304
	Метаболизм азотных соединений	11	GO:0006807
Клеточные процессы	Пролиферация клеток	1	GO:0008283
	Сборка вакуолей	1	GO:0007033
	Внутриклеточный транспорт органелл и структур	3	GO:0046907
	Организация хромосом	4	GO:0051276
	Организация актинового цитоскелета	5	GO:0030036
	Транспорт белков в клетке	5	GO:0034613
	Рибосомальный биосинтез	6	GO:0042254
	Сборка клеточных компонентов	7	GO:0022607
	Организация клеточных компонентов	10	GO:0016043
Регуляция биологических процессов	Регуляция метаболизма амидов	1	GO:0034248
	Регулирование размера клеточных компонентов	2	GO:0032535
	Регуляция внутриклеточной передачи сигналов	2	GO:0035556
	Регуляция метаболизма РНК	2	GO:0051252
	Регуляция организации хроматина	2	GO:1902275
	Регуляция апоптоза	2	GO:0043067
	Регуляция белкового метаболизма	4	GO:0051246
	Регуляция полимеризации актиновых филаментов	4	GO:0030838
	Регуляция актинового цитоскелета	6	GO:0032956
	Регуляция организации клеточных органелл	6	GO:0051128
	Регуляция экспрессии генов	7	GO:0010468

*Идентификационный номер процесса в базе данных Gene Ontology

В группе параноидной шизофрении основная часть выявленных белков связаны с биосинтезом и сборкой макромолекулярных комплексов, а также последующим клеточным транспортом и расположением органелл внутри клетки. Большая группа белков связана с синтезом, функционированием и регуляцией актинового цитоскелета. Выявлены белки, участвующие в различных регуляторных процессах, в частности регуляции процессов трансляции и транскрипции.

В группе простой шизофрении 385 белков задействованы в 50 биологических процессах (Таблица 10).

Таблица 10 – Биологические процессы, характеризующие значимые белки в сыворотке крови больных простой шизофренией (PANTHER)

Группы биологических процессов		Количество процессов	ID процесса*
Метаболические процессы	Катаболизм макромолекул	1	GO:0009057
Клеточные процессы	Движение клеток	1	GO:0006928
	Цитоскелет-зависимый внутриклеточный транспорт	2	GO:0030705
	Клеточный цикл	2	GO:0022402
	Локализация белков в клетке	3	GO:0070972 GO:1990778
	Везикулярный транспорт	5	GO:0016192
	Организация клеточных компонентов	8	GO:0016043
Регуляция биологических процессов	Регуляция клеточной адгезии	1	GO:0031589
	Регуляция ответа на раздражитель	1	GO:0061041
	Отрицательная регуляция каталитической активности ферментов	1	GO:0043086
	Положительная регуляция метаболических процессов	1	GO:0009893
	Регуляция передачи сигналов в клетке	3	GO:0009966 GO:0007165
	Регуляция активности липаз	3	GO:0060191
	Регуляция транспорта	4	GO:0051049
	Регуляция активности фосфолипаз	5	GO:0010517
	Регуляция иммунного ответа	9	GO:0050776

*Идентификационный номер процесса в базе данных Gene Ontology

Значительная часть белков в группе простой шизофрении относится к белкам, регулирующим основные метаболические и транспортные процессы в клетке. Присутствуют белки, обеспечивающие межклеточную коммуникацию.

В отличие от широко представленных метаболических процессов в группе параноидной шизофрении, белки группы простой шизофрении осуществляют в основном катаболизм макромолекул. Общими для простой и параноидной шизофрении являются процессы распределения органелл внутри клетки и внутриклеточный транспорт молекул. Однако, для группы простой шизофрении большая часть транспортных белков опосредует передачу молекул и сигналов между клетками. Процессы, входящие в группу везикулярного транспорта, связаны с экзоцитозом и секрецией.

В группе, представленной больными шизотипическим расстройством, 328 белков задействованы в 59 биологических процессах (Таблица 11).

Таблица 11 – Биологические процессы, характеризующие значимые белки в сыворотке крови больных шизотипическим расстройством (PANTHER)

Группы биологических процессов		Количество процессов	ID процесса*
Метаболические процессы	Метаболизм макромолекул в клетке	1	GO:0044260
	Метаболизм нуклеиновых кислот	2	GO:0090304
	Метаболизм жирных кислот	2	GO:0006631
	Метаболизм рибонуклеотидов	4	GO:0009259
	Метаболизм азот содержащих соединений	4	GO:1901564
	Метаболизм органических веществ	7	GO:0008152
	Биосинтез веществ в клетке	8	GO:0009058
Клеточные процессы	Гомеостаз ионов железа в клетке	1	GO:0006879
	Цикл синаптических везикул	2	GO:0099504
	Шаперон-опосредованный сворачивание белка	2	GO:0061077 GO:0006457
	Синтез медиаторов иммунного ответа	2	GO:0002440
	Процессы развития тканей и органов	2	GO:0032502
	Везикулярный транспорт	3	GO:0016192
	Организация клеточных компонентов	3	GO:0016043
Регуляция биологических процессов	Негативная регуляция ответа на внешний раздражитель	1	GO:0032101
	Регуляция дифференцировки нейронов	1	GO:0045664
	Регуляция передачи сигналов	1	GO:0007186

	Глутаматный рецептор	1	GO:0035235
	Стабилизация белковой структуры	2	GO:0031647
	Регуляция ответа на раздражитель	2	GO:0048583
	Регуляция активности рецептора AMPA	2	GO:0099601
	Регуляция метаболических процессов	6	GO:0019222 GO:0031323

*Идентификационный номер процесса в базе данных Gene Ontology

Белки в группе шизотипического расстройства связаны с большим количеством метаболических процессов и обеспечивают высокую синтетическую активность клетки. Метаболические процессы совпадают для групп больных шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией, но представлены большим разнообразием, к примеру наличием синтеза пуриновых оснований. Также многие белки связаны с катаболическими процессами аминокислот, органических кислот и нуклеотидов. Катаболические процессы характерны и для белков группы простой шизофрении.

Белки, характеризующие клеточные процессы, существенно отличаются от профиля других больных и представлены главным образом транспортом везикул в синапсе, формированием синаптических окончаний и развитием отдельных структур мозга. В сыворотке крови больных шизотипическим расстройством также выявлены специфичные белки шапероны, отсутствующие в других группах. Обнаруженные у этих больных регуляторные белки обеспечивают работу белков клеточных процессов, и регулируют дифференцировку нейронов, активность глутаматных рецепторов, синаптическую передачу сигналов и метаболические процессы в клетке.

В группе острого полиморфного психотического расстройства 60 белков задействованы в 33 биологических процессах (Таблица 12).

Таблица 12 – Биологические процессы, характеризующие значимые белки в сыворотке крови больных острым полиморфным психотическим расстройством (PANTHER)

Группы биологических процессов		Количество процессов	ID процесса*
Клеточные процессы	Презентация антигена	1	GO:0019882
	Организация хромосом	1	GO:0051276
	Связывание ионов кальция	1	GO:0051208
	Миелинизация	1	GO:0042552
	Трансмембранный транспорт	2	GO:0055085
	Клеточная гибель	5	GO:0008219

Регуляция биологических процессов	Регуляция концентраций кальция в цитозоле	1	GO:0051480
	Негативная регуляция пролиферации Т-клеток	1	GO:0042130
	Положительная регуляция протеолиза	1	GO:0045862
	Регуляция пролиферации В-клеток	1	GO:0030888
	Регуляция клеточного цикла	1	GO:0010564
	Негативная регуляция передачи сигнала	1	GO:0009968
	Регуляция системных процессов	3	GO:0044057
	Регуляция связывания ионов кальция	3	GO:0051282
	Регуляция клеточной гибели	4	GO:0043067
	Регуляция активности гидролаз	6	GO:0051336

*Идентификационный номер процесса в базе данных Gene Ontology

Биологические процессы, соответствующие идентифицированным белкам, в группе острого полиморфного психотического расстройства существенно отличаются от всех остальных групп. Главным образом это белки связанные с процессами клеточной гибели, включая апоптоз нейронов. Встречаются, однако, и белки, связанные с процессом миелинизации и организацией хромосом. Клеточная гибель регулируется большим количеством белков, включая белки, повышающие активность гидролаз и протеаз. Значимо выражены процессы, тормозящие нейрональную передачу сигналов. Белки, опосредующие клеточный метаболизм, не показали значимых различий с остальными группами больных.

Сравнивая биологические процессы их взаимосвязь между заболеваниями, были выявлены молекулярные сходства и различия расстройств шизофренического спектра. Основные сходства обнаружены среди метаболических процессов в клетке. В протеоме каждой группы имеются белки, отвечающие за метаболизм макромолекул, нуклеиновых кислот и белков, обеспечивающих внутри- и межклеточный транспорт. Особенно много сходств обнаружено для групп параноидной шизофрении и шизотипического расстройства. Также сходны процессы компартментализации органелл. Полученные данные могут косвенно подтверждать идею о континуальности расстройств шизофренического спектра, особенно для шизофрении и шизотипического расстройства. Однако при детальном ознакомлении выявляется ряд существенных отличий, которые свидетельствуют о разности биологических процессов протекающих в организме, и в частности в клетках головного мозга. Процессы в группе параноидной шизофрении связаны в основном с внутриклеточными процессами, с активностью синтетического аппарата клетки и регуляцией выживаемости клетки. В группе простой шизофрении

преобладает катаболизм макромолекул, выражена активность межклеточного транспорта, в частности везикулярный транспорт и передача сигналов в клетке. В группе шизотипического расстройства появляются процессы, не встречающиеся ни в одной из других групп, связанные с регуляцией синаптической передачи, дифференцировкой нейронов, и синтезом медиаторов иммунного ответа. Как известно, при шизотипическом расстройстве, также как и при шизофрении выявлено нарушение в системе провоспалительных цитокинов (Щербакова И.В. и др. 2014). Группа острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении почти не имеет сходных биологических процессов с остальными группами, кроме нескольких процессов, связанных с иммунным ответом. Основная часть процессов связана с апоптозом клеток, в том числе нейронов.

Полученные данные в большей степени поддерживают теорию категориального подхода к классификации психических расстройств.

Следующий этап работы заключался в анализе каждого белка из сформированных профилей с последующим отбором белков, которые либо являются специфичными белками клеток центральной нервной системы, либо белками, гены которых имеют ассоциации с психическими расстройствами. Данный анализ проводился с использованием открытых информационных баз данных DISGENET и REACTOME. Для белкового спектра каждой исследуемой группы проводился анализ связей с патологическими путями, представленными в базе Reactome (версия 65, от 17.11.2020 г.). Также для каждого белка проводился анализ ассоциации гена данного белка с болезнями по базе данных DISGENET (версия 7.0 от 06.2020 г.). На основе полученных данных были сформированы списки белков для каждого изучаемого расстройства. Основными критериями включения белков в список были: участие белка в патологических путях, реализованных в ЦНС, ассоциация гена с психическими расстройствами.

Из общего протеомного профиля белков параноидной шизофрении, таким образом, было отобрано 122 белка (Таблица 13).

Таблица 13 – Специфичные белки больных параноидной шизофренией

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
P27635	60 S рибосомальный белок L10	20426	54
O60733	85/88 кДа кальций-независимая фосфолипаза A2	24109	13
Q9NYB9	Abl интерактор 2 (Фрагмент)	31857	25
O15143	Связанный с актином белок 2/3 комплекс, субъединица 1B	40923	178
O15145	Связанный с актином белок 2/3 комплекс, субъединица 3 (фрагмент)	9720	88

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
P59998	Связанный с актином белок 2/3 комплекс, субъединица 4 (фрагмент)	9399	45
P61158	Связанный с актином белок 3	41977	84
O75366	Адвиллин	91969	55
Q99996	Якорный белок А-киназы 9	190620	23
O43707	Альфа-актинин-4	104788	458
Q9C0B1	Альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа FTO	61274	16
P43004	Переносчик аминокислот (фрагмент)	17116	33
Q8N6S4	Белок 13C, содержащий анкириновые повторы	60780	21
Q8IVF6	Белок 18A, содержащий анкириновые повторы (Фрагмент)	46887	35
P53680	AP-2 комплекс, сигма-субъединица	18917	35
O95782	AP-2 комплекс, альфа-1-субъединица (Фрагмент)	6357	43
P53677	AP-3 комплекс, мю-1-субъединица (Фрагмент)	5589	22
O43299	AP-5 комплекс, зета-1-субъединица	88549	36
P00966	Аргининосукцинатсинтаза	46501	30
O15144	Комплекс Arp2 / 3, субъединица 34 кДа	10153	51
P08243	Аспарагинсинтетаза [глутамин-гидролизующая]	45597	23
P00505	Аспартат аминотрансфераза, митохондриальная	47487	83
Q8NBU5	Белок 1, содержащий домен AAA семейства АТФ-аз	40718	73
P52848	Бифункциональная гепарансульфат N-деацетилаза / N-сульфотрансфераза 1	94294	23
Q13867	Блеомицин гидролаза	7678	73
Q96MC5	Белок 1, содержащий bMERB	13375	25
Q9Y6D5	Брефельдин А-ингибированный белок гуанин-нуклеотидного обмена 2	201909	18
Q9NSI6	Бромодомен и белок 1, содержащий повтор WD (фрагмент)	51954	37
Q13410	Подсемейство бутирофилинов 1 член A1	55422	51
P20851	C4b-связывающий белок бета-цепи	28338	19
Q9NYQ6	Кадгерин EGF LAG, рецептор G-типа 1	329278	23
Q96RR4	Кальций / кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа 2	38592	27
Q9NPA1	Кальций-активируемая субъединица бета-3 калиевого канала	31583	34
A5YKK6	CCR4-NOT субъединица 1 транскрипционного комплекса	266768	16
O14647	Хромодомен-геликаза-ДНК-связывающий белок 2	211214	15
Q8N6T0	Открытая рамка считывания 80 хромосомы 11 (фрагмент)	23019	16
Q0VF96	Цингулиноподобный белок 1	148989	16
Q14677	Клатриновый интерактор 1 (Фрагмент)	7376	17
Q9NY35	Белок 1, содержащий клаудин (фрагмент)	10322	22
Q53SF7	Подобный белку Cordon-bleu 1	29249	16
Q15131	Циклинзависимая киназа 10	7449	21
Q9NYF0	Dapper гомолог 1	90174	26
P60981	Дестрин	15387	70
P09172	Дофамин бета-гидроксилаза	69021	82
Q92630	Киназа 2, регулируемая фосфорилированием тирозина с двойной специфичностью (фрагмент)	18841	19

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
P50570	Динамин-2	98003	52
Q9NQC1	E3 убиквитин-протеинлигаза Jade-2	87481	16
Q7Z6J0	E3 убиквитин-протеинлигаза SH3RF1	93071	25
O15083	ERC белок 2	110490	37
P47755	Субъединица альфа 1 F-актин кэпирующего белка	32929	52
Q9NQT6	Фасцин-3 (Фрагмент)	16710	16
Q7Z2K8	индуктор роста нейритов 1, регулируемый G-белком	102336	22
Q9H2C0	Гигаксонин	67595	27
Q05586	Ионотропный глутаматный рецептор, NMDA 1	103679	20
P11216	Гликогенфосфорилаза, мозговая форма	96635	17
Q8N158	Глипикан-2	62790	16
P53708	Интегрин альфа-8	117399	20
P60953-1	Изоформа 1 гомолога белка 42 контроля клеточного деления	21297	88
Q9BTT0-2	Изоформа 2 кислого богатого лейцином ядерного фосфопротеина 32 члена семейства E	26306	60
O00468-2	Изоформа 2 Агрина	205411	17
Q9NQT8	Кинезиноподобный белок KIF13B	202663	15
Q9P2E2	Кинезиноподобный белок KIF17	103961	25
Q04760	Лактоилглутатионлиаза	20764	40
P25391	Субъединица ламинина альфа-1	336867	14
O75335	Липрин-альфа-4	78030	18
Q96JB8	MAGUK p55 член подсемейства 4	69174	23
P35372	Изоформа микроопиоидного рецептора hMOR-1A2	53282	28
P27361	Митоген-активированная протеинкиназа	35714	27
Q9UQ98	Белок множественной лекарственной устойчивости	157110	35
O15440	Белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью 5	160558	16
P29966	Миристоилированный богатый аланином субстрат C-киназы	31405	61
O14513	Nck-ассоциированный белок 5	208349	19
Q8IZJ1	Рецептор нетрина UNC5B	103572	36
Q8IZ57	Неуренсин-1	19062	22
P12036	Тяжелый полипептид нейрофиламента	112411	44
Q8IVL1	Нейрон-навигатор 2	268115	14
P52948	Комплексный белок ядерной поры Nup98-Nup96 (фрагмент)	85734	27
Q9Y2H5	Член 6 семейства A, содержащего гомологии плекстрина (фрагмент)	15379	19
Q9ULL4	Плексин-B3 (фрагмент)	28914	16
Q9HC23	Прокинетицин-2	14304	17
P11171	Белок 4.1 (фрагмент)	54957	30
Q8WUH1	Белок Churchill (Фрагмент)	14414	16
P0DME0	Белок SETSIP	33625	74
Q9ULL8	Белок Shroom4	164754	16
Q99497	Белок / нуклеиновая кислота дегликаза DJ-1	17898	32
A2A3N6	Предполагаемый белок, подобный PIP5K1A и PSMD4	94988	17

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
Q9C0F0	Предполагаемый белок группы Polycomb ASXL3	241767	18
P35241	Радиксин	69293	38
Q13905	Фактор обмена Rap-гуаниновых нуклеотидов 1 (фрагмент)	17716	22
Q5U651	Ras-взаимодействующий белок 1	103393	21
P61026	Связанный с Ras белок Rab-10	22527	68
Q96B86	Отталкивающая направляющая молекула A	49302	23
Q9NQC3	Ретикулон-4	14080	44
P00352	Ретинальная дегидрогеназа 1 (фрагмент)	22640	25
Q96QB1	Rho GTPase-активирующий белок 7	170485	14
Q13464	Rho-ассоциированная протеинкиназа 1	132987	16
P16615	Кальциевая АТФаза 2 саркоплазматического / эндоплазматического ретикулума	114683	106
Q92854	Семафорин-4Д	96089	14
Q16181	Септин-7 (фрагмент)	8377	51
Q9Y6J8	Белок 1, взаимодействующий с серином / треонином / тирозином (фрагмент)	7477	23
Q9Y2H1	Серин / треонин-протеинкиназа 38-подобная (фрагмент)	9966	28
Q5T5C7	Серин - тРНК лигаза, цитоплазматическая	61274	56
Q9H156	SLIT и NTRK-подобный белок 2	95404	31
O94933	SLIT и NTRK-подобный белок 3	108865	20
Q9UHW9	Семейство носителей растворенного вещества 12, член 6 (фрагмент)	16884	34
O15020	Бета-цепь спектрина, неэритроцитарная 2	271157	50
Q9NY15	Стабилин-1	275300	20
P31040	Субъединица флавопротеина сукцинатдегидрогеназа [убихинон], митохондриальная	56627	70
Q6STE5	Связанный с SWI / SNF матрикс-зависимый актин-зависимый регулятор хроматина подсемейства D член 3	54981	18
Q16650	T-box белок мозга 1 (фрагмент)	25381	21
Q86V81	THO комплексная субъединица 4	27541	50
O15050	TPR и белок 1, содержащий анкириновые повторы	341046	14
P35716	Фактор транскрипции SOX-11	46650	18
Q01995	Трансгелин (фрагмент)	16833	128
P37802	Трансгелин-2 (фрагмент)	21073	22
Q9BVA1	Цепь тубулина бета-2B	49921	85
Q13509	Цепь тубулина бета-3	18277	59
P15692	Фактор роста эндотелия сосудов A	35620	30
Q8NDX2	Переносчик везикулярного глутамата 3	64949	16
P18206	Винкулин	123722	36
P38606	Каталитическая субъединица A протонной АТФазы V-типа	68260	41

Большая часть белков задействована в транспортных системах клетки. Адаптерные белки сигма-субъединица AP-2 комплекса, альфа-1-субъединица AP-2 комплекса, mu-2

субъединица AP-3 комплека, zeta-1 субъединица AP-5 комплекса участвуют в клатрин-опосредованном эндоцитозе в рецепторном аппарате клеток. Белок кинезиноподобный белок KIF17 транспортирует везикулы, содержащие субъединицу NMDA рецептора. Связанный с Ras белок Rab-10 обеспечивает аксональный транспорт. Белки, участвующие в росте нейритов - рецептор нетрина UNC5B, неуренсин-1, тяжелый полипептид нейрофиламента, нейрон-навигатор 2.

Выявлены белки с анкириновыми повторами – белок, содержащий анкириновые повторы 13C и белок, содержащий анкириновые повторы 18A. Данные белки относятся к белкам с неопределенными функциями.

Для протеомного профиля больных параноидной шизофренией характерны белки, участвующие в росте нейронов, формировании клеточной структуры, а также белки, участвующие во внутриклеточном транспорте.

В группе больных простой шизофренией отобраны 39 белков (Таблица 14).

Таблица 14 – Специфичные белки больных простой шизофренией

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
P58397	Дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами 12	177676	14
Q7Z7J6	Актин альфа-1 белок скелетных мышц	28133	41
Q6UB98	Белок, содержащий анкириновые повторы 12	235600	92
Q9BXX2	Белок, содержащий анкириновые повторы 30B	157950	20
O00203	AP-3 комплекс, субъединица бета-1	121274	14
Q9H0R1	AP-5 комплекс, субъединица mu-1	56430	28
Q86UW7	Активатор кальцийзависимой секреции 2	147735	22
P26232	Катенин альфа-2	3878	26
A6NC98	Белок, содержащий домен спиральной спирали 88B	164809	40
Q69YQ0	Цитоспин-A	124515	41
P81605	Дермцидин	11277	407
P11532	Дистрофин	426484	30
Q5VZK9	F-актин-открывающий белок LRRC16A	60852	30
P42263	Глутаматный рецептор 3	93256	24
P48058	Глутаматный рецептор 4	98956	24
Q15111	Неактивный фосфолипазный C-подобный белок 1	115200	17
P05556	Интегрин бета-1	91071	29
Q15058	Кинезиноподобный белок KIF14	186375	28
Q86TE4	Белок лейциновой молнии 2	45746	25
O75427	Богатый лейцином повтор и белок 4, содержащий гомологии кальпонина	89560	33
Q96L34	MAP / киназа, регулирующая сродство к микротрубочкам 4	75403	15
Q8N3R9	MAGUK p55 член подсемейства 5	77274	43
Q6DN12	Множественный C2 и трансмембранный, содержащий белок 2	99596	21

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
Q01538	Фактор транскрипции миелина 1	127512	33
Q9UL68	Белок, подобный фактору транскрипции миелина 1	133016	14
Q86U44	Каталитическая субъединица N6-аденозин-метилтрансферазы	64474	41
Q9NQS3	Нектин-3	34804	16
Q8NF91	Несприн-1	1010412	43
O95185	Рецептор нетрина UNC5C	103036	22
Q15761	Нейропептид Y рецептора 5 типа	50727	20
P43681	Нейрональная субъединица рецептора ацетилхолина альфа-4	42404	258
Q86SQ0	Член 2 семейства B гомологичных доменов плэкстрина	142070	48
P78504	Белок зубчатый-1	133650	21
P41743	Протеинкиназа C йота типа	68271	23
Q13546	Рецепторная серин/треонин-протеинкиназа 1	75931	49
O15075	Серин / треонин-протеинкиназа DCLK1	82204	54
P63313	Тимозин бета-10	5023	14
Q8N841	Тубулин полиглутамилаза TTLL6	96340	16
Q13454	Кандидат супрессоров опухолей 3	39592	55
Q9Y698	Потенциал-зависимая субъединица гамма-2 кальциевого канала	35943	34

В протеомном профиле больных простой шизофренией также встречаются белки клатрин-опосредующего транспорта бета-1 субъединица AP-3 комплекса и mu-1 субъединица AP-5 комплекса. Как и в сыворотке, больных параноидной шизофренией, у данных больных встречаются белки с анкириновыми повторами. Для 12-го белка, содержащего анкириновые повторы, предполагается участие в регуляции гистоновых деацетилаз (Zhang A., et al., 2004), тогда как для белка, содержащего анкириновые повторы 30B отсутствуют даже предположительные функции. Встречаются белки, регулирующие работу глутаматных рецепторов, к примеру, субъединица гамма-2 потенциал-зависимого кальциевого канала, регулирующего субъединицы AMPA рецептора. Помимо субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала, выявлен кальций-связывающий белок, участвующий в высвобождении нейромедиатора – активатор кальций зависимой секреции 2.

В целом для простой шизофрении характерны белки, участвующие в росте и развитии нейронов и их отростков, белки транспортных систем. Однако существенная часть белков отвечает за рецепторную передачу и ее регуляцию.

В группе больных шизотипическим расстройством отобраны 47 белков (Таблица 15).

Таблица 15 – Специфичные белки больных шизотипическим расстройством

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
Q16880	2-гидроксиацилсфингозин-1-бета-галактозилтрансфераза	61398	83
O95433	Активатор гомолога 1 АТФазы белка теплового шока 90 кДа (фрагмент)	23793	44
P07108	Ацил-КоА-связывающий белок	15949	23
P46108	Адаптерная молекула crk	25488	44
Q9NVJ2	АДФ-фактор рибозилирования-подобный протеин 8B	21525	32
Q9Y4W6	AFG3-подобный белок 2 (фрагмент)	23643	46
P30838	Альдегиддегидрогеназа, семейство 3, член A1	41621	282
Q6UB99	Белок 11, содержащий анкириновый повторы	297888	27
Q92527	Белок 7, содержащий анкиринового повторы (фрагмент)	12343	18
Q9H6X2	Рецептор токсина сибирской язвы 1	62749	13
Q9Y2T2	AP-3 комплекс, субъединица mu-1	46909	13
O14525	Астротактин-1	136398	15
Q13425	Бета-2-синтрофин (фрагмент)	17938	14
Q8N187	Кальций-чувствительный фактор транскрипции	80648	18
Q05682	Кальдесмон	93194	64
Q9H078	Гомолог белка казеинолитической пептидазы B (фрагмент)	43324	59
P35221	Катенин альфа-1 (фрагмент)	10278	16
Q9UQ52	Контактин-6	113885	28
O15540	Липид-связывающий белок	14879	14
P00367	Глутаматдегидрогеназа 1, митохондриальная	61359	81
Q13322	Белок, связанный с рецептором фактора роста 10	9816	23
P0DMV9	70 кДа белок теплового шока 1B	70066	54
P34931	70 кДа подобный белок теплового шока 1	70360	80
Q9UPP1	Гистоновая лизиндеметилаза PHF8 (фрагмент)	105901	15
Q15181	Неорганическая пирофосфатаза	32639	230
Q13418	Интегрин-связанная протеинкиназа	54577	52
Q9UHD0	Интерлейкин-19	20439	18
Q9Y5V3	Ассоциированный с меланомой антиген D1	86107	19
P02689	Миелиновый белок P2	14900	106
Q8N2Q7	Нейролигин-1	93776	35
Q8N4Q0	Простагландин редуктаза 3	40115	41
B8ZZ34	Протеин шиса-8	41968	22
Q9UN70	Протокадгерин гамма-C3	101016	21
P55786	Пуромицин-чувствительная аминопептидаза	102922	17
Q58FF8	Предполагаемый белок теплового шока HSP 90-beta 2	44321	27
Q58FF7	Предполагаемый белок теплового шока HSP 90-beta-3	68282	191
Q8IUC4	Рофилин-2	65903	20
Q13591	Семафорин-5A	120537	17
Q5VT25	Серин / треонин-протеинкиназа MRCK альфа (фрагмент)	109908	46
O95747	Серин / треонин-протеинкиназа OSR1	57986	29
Q9UPX8	SH3 и белок 2, содержащий анкириновые повторы, белок 2	13793	16
P16219	Короткоцепочечная ацил-КоА дегидрогеназа, митохондриальная	43984	136

Код Uniprot	Название белка	Mass (Da)	Score
Q8WXE9	Стонин-2 (Фрагмент)	14619	16
Q5T5C0	Синтаксин-связывающий белок 5	69774	20
P00750	Активатор плазминогена тканевого типа	52957	1670
Q9UM73	Рецептор тирозин-протеинкиназы	134961	23
Q9P2U8	Везикулярный переносчик глутамата 2	64351	22

В группе шизотипического расстройства так же, как и в группе простой шизофрении встречаются белки, содержащие анкириновые повторы. Белок, содержащий аникириновые повторы 11 также участвует в регуляции гистоновых деацетилаз (Zhang A. et al., 2004). Для белка, содержащего анкириновые повторы 7 функции не определены.

В отличие от остальных групп, в группе F21 встречаются белки-шапероны - 70 кДа белок теплового 1B шока, 70 кДа белок теплового шока 1. В недавних исследованиях было подтверждено наличие ассоциации генов *HSPA1A* и *HSPA1B* с шизофренией (Kowalczyk M. et al., 2018, 2020).

Многие белки в группе шизотипического расстройства обеспечивают формирование синаптического аппарата и везикулярный транспорт медиаторов. Нейролигин-1 участвует в начальном формировании синаптических окончаний. Семафорин-5Аучаствует в направленном росте аксонов, а также регулирует ангиогенез. Белок shisa-8 регулирует активность AMPA рецептора.

Ввиду небольшого количества белков в группе острого полиморфного психотического расстройства в Таблице 16 представлены все 58 обнаруженных белка.

Таблица 16 – Специфичные белки больных острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении

Код Uniprot	Название	Mass (Da)	Score
Q07001	Ацетилхолиновый рецептор, дельта субъединица	58858	27
Q10469	Альфа-1,6-маннозил-гликопротеин 2-бета-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза	51517	16
Q8WV99	Белок цинковых пальцев 2B типа AN1	28004	38
C9JTQ0	Белок 63, содержащий анкириновые повторы	39620	30
Q03519	Переносчик антигена пептида 2	75616	15
Q9NP78	Член 9 подсемейства B АТФ-связывающих кассет	84475	40
O60909	Бета-1,4-галактозилтрансфераза 2	41946	17
Q693B1	Белок, содержащий домен BTB / POZ, KCTD11	25,887	25
O14958	Кальсеквестрин-2	46436	25
O15519	CASP8 и FADD-подобный регулятор апоптоза	55344	14
Q14790	Каспаза-8	55356	69

Код Uniprot	Название	Mass (Da)	Score
Q9C0D2	Центросомный белок 295 кДа	295176	26
Q9Y3E7	Заряженный мультивезикулярный белок тела 3	25073	15
Q494V2	Белок 100, ассоциированный с ресничками и жгутиками	71117	15
Q9H6F5	Белок 68, содержащий домен спиральной спирали	40236	20
Q9H2P9	Дифтинсинтаза метилового эфира	31651	29
Q155Q3	Диксин	77430	35
Q9Y6K1	ДНК (цитозин-5) -метилтрансфераза 3A	101793	15
P19387	ДНК-направленная субъединица РНК-полимеразы II RPB3	31422	26
O15360	Белок анемии Фанкони группы A	162671	19
Q96AE4	Upstream-элемент-связывающий белок 1	67518	33
P28799	Гранулины	63544	19
P10321	Антиген гистосовместимости HLA класса I, альфа-цепь Cw-7	40623	17
Q12766	Белок 3, содержащий домен HMG	168228	35
Q5VWK5	Рецептор интерлейкина-23	71722	15
Q9ULK4	Медиатор субъединицы транскрипции РНК-полимеразы II 23	156474	27
Q9NZB8	Белок биосинтеза кофактора молибдена 1	70061	35
P57740	Комплексный белок ядерной поры Nup107	106307	35
Q9UKJ1	Парный иммуноглобулиноподобный рецептор альфа 2 типа	33984	29
Q9Y5B6	PAX3- и PAX7-связывающий белок 1	104804	14
Q9Y5Y5	Белок пероксисомальной мембраны PEX16	38605	28
Q9BX97	Белок, ассоциированный с везикулами плазмалеммы	50562	24
Q9H361	Полиаденилат-связывающий белок 3	69987	22
P57789	Белок подсемейства калиевых каналов K член 10	59727	14
Q86SP6	Вероятный рецептор, связанный с G-белком 149	80984	19
P16471	Рецептор пролактина	69506	15
Q12884	Пролилэндопептидаза FAP	87713	27
Q9P2D6	Белок FAM135A	169732	25
Q8IV36	Белок HID1	88689	19
Q92734	Белок TFG	43448	34
Q96PV0	Ras / Rap белок, активирующий ГТФазу SynGAP	148191	14
Q8WXH6	Ras-родственный белок Rab-40A	31076	14
O75677	Ret finger подобный белок 1	35468	28
P02810	Кислый богатый пролином фосфопротеин слюны 1/2	17006	56
Q8WXF0	Фактор сплайсинга, богатый серином / аргинином 12	30494	23
Q96Q15	Серин / треонин-протеинкиназа SMG1	410241	15
P0DJI8	Сывороточный амилоидный белок A-1	13524	57
Q01959	Натрий-зависимый переносчик дофамина	68450	18

Код Uniprot	Название	Mass (Da)	Score
Q9BW04	Специфически регулируемый геном андрогена белок	63964	15
Q99470	Стромальный фактор роста 2	23011	21
Q8IZW8	Тенсин-4	76715	15
Q9BY10	Гомолог котранспортера стромы тимуса	51034	16
O75762	Белок переходного рецепторного потенциала катионного канала подсемейства А, член 1	127418	21
Q07283	Трихогиалин	253925	34
O75509	Белок член 21 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей	71845	17
Q9P2Y5	Генный белок, связанный с устойчивостью к УФ-излучению	78102	31
P04070	Витамин К-зависимый протеин С	52037	24
O95863	Белок цинковых пальцев SNAI1	29064	14

В группе ОППР обнаружено всего 4 белка специфичных для ЦНС. Белок натрий-зависимый переносчик дофамина обеспечивает связывание дофамина в синаптической щели и транспортировку в пресинаптическое окончание. Белок Ras/Rap белок, активирующий ГТФ-азу SynGAP является частью сигнального комплекса NMDA рецептора в возбуждающих синапсах. Белок, содержащий домен BTB/POZ, KCTD11 является одновременно и маркером, и белком-регулятором нейрогенеза и дифференцировки нейронов. Белок диксин выступает в качестве положительного эффектора канонического сигнального пути Wnt.

После тщательного анализа белковых спектров для дальнейшего изучения были выбраны белки: серин/треонин-протеинкиназа DCLK1 (Serine/threonine-protein kinase DCLK1, DCLK1), рецепторная серин/треонин-протеинкиназа 1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1), 12-й белок, содержащий анкириновые повторы (Ankyrin repeat domain-containing protein 12, ANKRD12). Выбор данных белков был обусловлен их связью с процессами модулирования рецепторного аппарата нейронов, участия в процессах роста и развития нейронов, и в процессах клеточной гибели, а также ассоциации генов данных белков с шизофренией по базе данных DISGENET.

Для выбранных белков был проведен анализ белок-белковых взаимодействий с использованием базы STRING. В базе белковых взаимодействий STRING были построены сети белок-белковых взаимодействий для белков ANKRD12, DCLK и RIPK1.

STRING – это база данных известных и прогнозируемых белок-белковых взаимодействий. Взаимодействия включают прямые (физические) и косвенные (функциональные) ассоциации. Основной единицей взаимодействия в STRING является

«функциональная ассоциация», то есть связь между двумя белками, которые вносят совместный вклад в определенную биологическую функцию, при этом нет необходимости в непосредственном физическом взаимодействии. Достаточно, чтобы хотя бы некоторая часть их функциональных ролей в клетке перекрывалась. По этому определению даже белки, которые противодействуют друг другу, могут быть функционально связаны, такие как ингибитор и активатор в одном и том же пути. Ребра, отражающие связь между белками, представляют собой предсказанные функциональные ассоциации. Значение обогащения PPI (белок-белковое взаимодействие) указывает на то, что узлы не являются случайными и что наблюдаемое количество ребер является значимыми. Предиктивный индекс взаимодействий (score) представляет собой показатель того, что предсказанная связь существует между двумя белками в одной и той же метаболической карте в базе данных KEGG. Пределы score следующие: низкая достоверность – 0,15 средняя достоверность – 0,4; высокая достоверность – 0,7; наибольшая достоверность – 0,9.

Определены связи белка ANKRD12 с десятью другими белками (Рисунок 3). Значение обогащения PPI равно 0,0381, что говорит о достоверной значимости выявленных связей. В Таблице 17 представлены уровни достоверности (score) между обнаруженными связями.

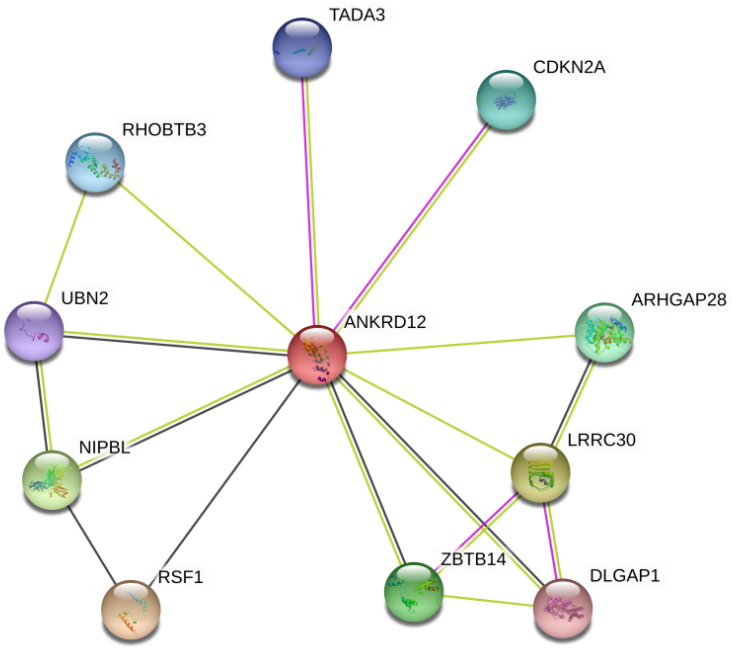

Рисунок 3 – Сеть белок-белковых взаимодействий первого порядка для белка ANKRD12
Примечание: зеленая линия – взаимодействие, предсказанное на основе литературных данных; фиолетовая линия – экспериментальное доказательство взаимодействия; черная линия – коэкспрессия.

Таблица 17 – Значения достоверности взаимодействий score для белка ANKRD12

Межбелковое взаимодействие		Коэкспрессия	Экспериментальное доказательство взаимодействия	Взаимодействие, предсказанное на основе литературных данных, PubMed	Объединенное score
ANKRD12	RSF1	0.839	0	0	0.839
ANKRD12	LRRC30	0	0	0.781	0.781
ANKRD12	NIPBL	0.681	0	0.123	0.708
ANKRD12	ZBTB14	0.077	0	0.672	0.684
ANKRD12	ARHGAP28	0	0	0.665	0.665
ANKRD12	CDKN2A	0	0.354	0.500	0.663
ANKRD12	RHOBTB3	0	0	0.651	0.651
ANKRD12	TADA3	0	0.379	0.388	0.603
ANKRD12	UBN2	0.080	0	0.585	0.602
ANKRD12	DLGAP1	0.061	0	0.583	0.592
NIPBL	RSF1	0.748	0	0	0.748
NIPBL	UBN2	0.631	0	0.262	0.716
LRRC30	DLGAP1	0	0.055	0.580	0.586
LRRC30	ZBTB14	0	0.053	0.686	0.690
LRRC30	ARHGAP28	0.049	0	0.534	0.537
UBN2	RHOBTB3	0	0	0.471	0.471
ZBTB14	DLGAP1	0	0	0.440	0.440

В сети межбелковых взаимодействий ANKRD12 встречаются белки важные для функционирования ЦНС, а также ассоциированные с шизофренией.

Rho-связанный BTB-доменсодержащий белок 3 (Rho-related BTB domain-containing protein 3, RHOBTB3). RhoBTB3 взаимодействует с полноразмерным рецептором 5-HT7a. RhoBTB3 ингибирует протеасомную деградацию рецептора 5-HT7a (Matthys A. et al., 2012). Сверхэкспрессия RhoBTB3 увеличивает уровень убиквитинированного 5-HT7a рецептора, а также и общий уровень экспрессии этого рецептора. Рецептор 5-HT7 экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, наиболее распространен в коре, таламусе, гипоталамусе и гиппокампе (Guseva D. et al., 2014). Это распределение тесно связано с функциями ЦНС, в которых задействован рецептор 5-HT7, а именно циркадный ритм, быстрый сон, депрессия, терморегуляция, обсессивно-компульсивное расстройство, тревожность, шизофрения, эпилепсия, ноцицепция, мигрень, ощущение поведение, импульсивность, обучение и память (Matthys A. et al., 2011). Также рецептор 5-HT7 вовлечен в нейроэндокринную регуляцию и нейрогенное воспаление (Quintero-Villegas A., Valdés-Ferrer S.I., 2019).

Белок, ассоциированный с диском 1 (Disks large-associated protein 1, DLGAP1, SAPAP1). Синаптический каркасный белок, который локализуется в промежуточном слое постсинаптической мембраны возбуждающих синапсов (Yao I. Et al., 2003). DLGAP1 оказывает влияние на активность ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов и внутриклеточных сигнальных каскадов, с которыми эти рецепторы взаимодействуют.

Принимая участие в регуляции электрофизиологических свойств и кластеризации рецепторов NMDA, AMPA и mGluR I группы DLGAP1 играет важную роль в патофизиологии психических и неврологических расстройств (Li J. et al., 2013; Mathias S.R. et al., 2016).

Цинковый палец, содержащий BTB домен 14 (Zinc finger and BTB domain-containing protein 14, ZBTB14, ZFP161). Белок цинкового пальца ZFP161 относится к семейству ZFP типа Krüppel. Факторы Krüppel регулируют разнообразные клеточные функции, такие как транскрипция, метаболизм, дифференцировка, апоптоз и онкогенез (Lupo A. et al., 2013). ZFP161 действует как активатор транскрипции переносчика допамина (DAT), интерлейкина 6 (IL-6), фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), и репрессора транскрипции FMR1, связываясь с промоторами этих генов (Orlov S.V. et al., 2007; Lee K.H. et al., 2013).

ANKRD12 взаимодействует с белками, регулирующими серотониновую и дофаминовую нейротрансмиссию, что напрямую связано с патогенезом шизофрении (Howes O. et al., 2015; Иванова С.А. и др., 2018).

Для белка DCLK1 также построена сеть взаимодействий из 10 белков (Рисунок 4). Значение p обогащения PPI равно 0,0736. Несмотря на высокое значение PPI, выявленные связи нельзя считать недостоверными, т.к. для некоторых белков достоверным является уровень score (Таблица 18).

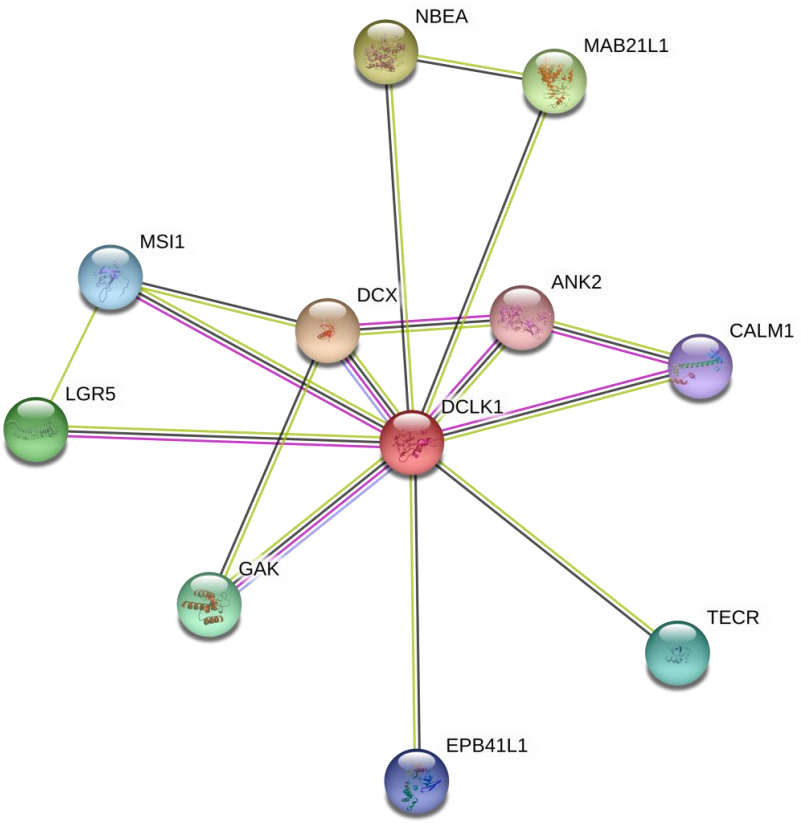

Рисунок 4 – Сеть белок-белковых взаимодействий первого порядка для белка DCLK1
Примечание: зеленая линия – взаимодействие, предсказанное на основе литературных данных; фиолетовая линия – экспериментальное доказательство взаимодействия; черная линия – коэкспрессия; голубая – гомолог.

Таблица 18 – Значения достоверности взаимодействий score для белка DCLK1

Межбелковое взаимодействие		Гомолог	Коэкспрессия	Экспериментальное доказательство взаимодействия	Взаимодействие, предсказанное на основе литературных данных, PubMed	Обьединенное score
DCLK1	DCX	0.957	0.107	0.871	0.757	0.884
DCLK1	NBEA	0	0.162	0	0.756	0.786
DCLK1	MAB21L1	0	0.106	0	0.750	0.767
DCLK1	LGR5	0	0.050	0.055	0.710	0.717
DCLK1	GAK	0.562	0.648	0.064	0.363	0.706
DCLK1	TECR	0	0.064	0	0.599	0.608
DCLK1	MSI1	0	0.089	0.064	0.569	0.600
DCLK1	EPB41L1	0	0.117	0	0.563	0.598
DCLK1	CALM1	0	0.111	0.262	0.421	0.587
DCLK1	ANK2	0	0.359	0.069	0.359	0.584
DCX	GAK	0	0.456	0	0.090	0.483
DCX	MSI1	0	0.076	0	0.405	0.426
ANK2	DCX	0	0.098	0.051	0.496	0.531
ANK2	CALM1	0	0.122	0.105	0.419	0.504
NBEA	MAB21L1	0	0.098	0	0.843	0.852
LGR5	MSI1	0	0	0	0.679	0.679

Белок DCLK1 имеет высокий уровень значимости взаимодействий с белками, регулирующими нейротрансмиссию через глутаматные и ГАМК рецепторы, что также связано с патогенезом шизофрении.

Нейробичин (Neurobeachin, NBEA). NBEA является специфичным для мозга А-киназным якорным белком. Участвует в ремоделировании актинового цитоскелета синапсов (Nair R. et al., 2013). У рыбок данио NBEA обеспечивает процесс ветвления дендритов в зрелых нейронах (Miller A.C. et al., 2015). Кроме того, NBEA регулирует глутаматные и ГАМК рецепторы (Farzana F. et al., 2016).

Даблкортин (Neuronal migration protein doublecortin, DCX). DCX, ассоциированный с микротрубочками белок, известен как маркер миграции нейронов и роста аксонов (Kawauchi T., Hoshino M., 2008). DCX также участвует в регуляции роста и ветвления дендритов (Kerjan G. et al., 2009). Является конкурентом нейрональной протеинкиназы DCLK1.

Белок полосы 4.1 (Band 4.1-like protein, 1EPB41L1). Белок полосы 4.1 задействован в транспорте и расположении на мембране рецепторов дофаминовых и глутаматных рецепторов (Binda A.V. et al., 2002; Coleman S.K. et al., 2003).

Для белка RIPK1 сеть взаимодействий представлена на Рисунке 5. Значение p обогащения PPI составило 2e-15. В Таблице 19 представлены предиктивных индексов взаимодействия (score) между обнаруженными связями.

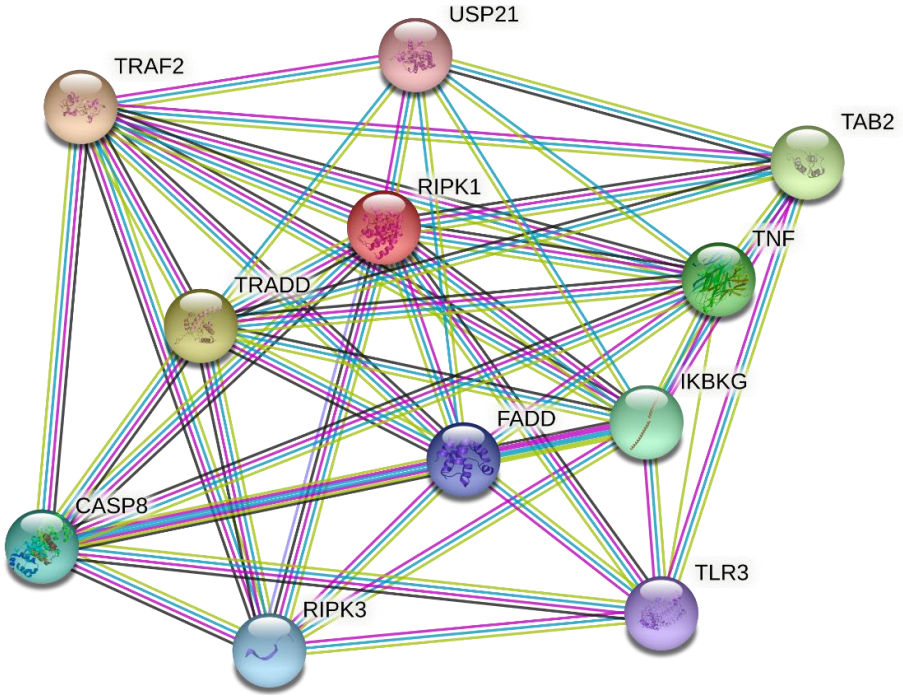

Рисунок 5 – Сеть белок-белковых взаимодействий первого порядка для белка RIPK1
Примечание: зеленая линия – взаимодействие, предсказанное на основе литературных данных; фиолетовая линия – экспериментальное доказательство взаимодействия; черная линия – коэкспрессия, голубая – гомолог.

Таблица 19 – Значения достоверности взаимодействий score для белка RIPK1

Межбелковое взаимодействие		Коэкспрессия	Экспериментальное доказательство взаимодействия	Взаимодействие, предсказанное на основе литературных данных, PubMed	Обьединенное Score
CASP8	RIPK3	0.082	0.357	0.772	0.984
CASP8	TRAF2	0.061	0.860	0.610	0.994
CASP8	RIPK1	0.063	0.866	0.914	0.998
CASP8	TLR3	0.062	0.752	0.561	0.988
CASP8	FADD	0.061	0.876	0.975	0.999
CASP8	TRADD	0.061	0.860	0.917	0.998
CASP8	IKBKG	0	0.320	0.586	0.969
CASP8	TNF	0.062	0.394	0.788	0.986
FADD	RIPK3	0	0.465	0.746	0.985
FADD	TRAF2	0.066	0.681	0.646	0.988
FADD	RIPK1	0	0.472	0.896	0.994
FADD	TLR3	0	0.744	0.515	0.986
FADD	USP21	0	0	0.078	0.903
FADD	IKBKG	0.087	0.320	0.597	0.971
FADD	TNF	0	0.456	0.688	0.981
FADD	TRADD	0.138	0.379	0.935	0.996
IKBKG	RIPK3	0	0.180	0.478	0.953
IKBKG	TRAF2	0.061	0.829	0.586	0.992
IKBKG	RIPK1	0.081	0.993	0.812	0.999
IKBKG	TLR3	0	0.764	0.588	0.989
IKBKG	TRADD	0.109	0	0.677	0.968
IKBKG	TAB2	0	0.742	0.721	0.992
IKBKG	USP21	0	0	0.087	0.904
IKBKG	TNF	0	0.993	0.682	0.999
RIPK1	RIPK3	0.071	0.920	0.979	0.994
RIPK1	TRAF2	0.059	0.993	0.749	0.999
RIPK1	USP21	0	0.384	0.901	0.993
RIPK1	TLR3	0.061	0.834	0.630	0.993
RIPK1	TNF	0.061	0.993	0.781	0.999
RIPK1	TAB2	0.061	0.993	0.646	0.999
RIPK1	TRADD	0.069	0.993	0.887	0.999
RIPK3	TLR3	0	0.123	0.526	0.954
RIPK3	TRAF2	0.059	0.418	0.413	0.963
RIPK3	TRADD	0.098	0.057	0.668	0.968
TAB2	TRAF2	0	0.437	0.488	0.968
TAB2	TLR3	0	0.993	0.539	0.999
TAB2	TRADD	0.055	0	0.639	0.962
TAB2	USP21	0.049	0	0.094	0.906
TAB2	TNF	0	0.993	0.524	0.999
TLR3	TNF	0	0	0.809	0.809
TNF	TRAF2	0.064	0.993	0.712	0.999
TNF	TRADD	0.070	0.993	0.694	0.999
TNF	USP21	0	0	0.244	0.921
TRADD	TRAF2	0.061	0.870	0.782	0.997
TRADD	USP21	0	0	0.103	0.906
TRAF2	USP21	0	0.185	0.123	0.922

Сеть взаимодействий для белка RIPK1 отражает функциональную связь между белками, участвующими в процессах апоптоза и некроптоза, являющимися либо физиологическими процессами, либо запускаемыми воспалительными процессами. Часть из представленных белков опосредует данные процессы в нейронах головного мозга.

Фактор некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF). TNF - провоспалительный цитокин, экспрессируемый макрофагами, эндотелиальными клетками, нейронами, астроцитами и микроглией (Tecchio C. et al., 2014). В физиологических условиях TNF регулирует синаптическую передачу, нейротрансмиссию и нейрогенез (McCoy M.K. et al., 2008). Как известно, провоспалительные цитокины участвуют в этиопатогенезе шизофрении (Hoseth E.Z. et al., 2017).

Толл-подобный рецептор 3 (Toll-like receptor 3, TLR3). Эндосомные Толл-подобные рецепторы (TLR), включая TLR3, экспрессируются в нейронах и контролируют морфологию нейронов (Lathia J.D. et al., 2008). Передача сигналов через TLR 3 подавляет экспрессию нескольких генов, связанных с психическими расстройствами, включая Disc1. Кроме того, активация TLR 3 на неонатальной стадии увеличивает плотность дендритных шипов (Chen C.Y. et al., 2017).

Белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора (FAS-associated death domain protein, FADD) участвует в индукции гибели клеток, опосредует выживание, дифференцировку и нейропластичность клеток через фосфорилированную форму (p-Ser194-FADD) и ее ядерную локализацию (García-Fuster M.J. et al., 2015).

Внимания молекулярной психиатрии остаётся сосредоточено на изучении отдельных расстройств и отдельных белков, которые потенциально могут отражать данное расстройство, и почти не уделяется внимания белковым сетям. Такой подход чреват отсутствием понимания патофизиологии заболеваний на системном уровне. С точки зрения системной биологии данное исследование предоставляет доказательства того, что имеются значимые отличия в биологических путях расстройств шизофренического спектра, а проведенный анализ ассоциаций полученных результатов с известными патологическими путями позволяет определить молекулярный профиль нарушений для конкретного расстройства. Наличие сходных биологических путей в изучаемых расстройствах не противоречит теории о значительной разнице в их патогенезе в связи с тем, что небольшое изменение экспрессии нескольких белков может привести к значительным изменениям внутри биологических путей. Данный тезис доказывается в работе благодаря анализу белков имеющих высокий уровень достоверности различий в каждом расстройстве. В приведенных таблицах с конкретными белками видно, что одни биологические пути могут быть реализованы через абсолютно разные белки.

ГЛАВА 4. СОДЕРЖАНИЕ ТАРГЕТНЫХ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Измерение абсолютной концентрации белков серин/треонин-протеинкиназы DCLK1 (Serine/threonine-protein kinase DCLK1, DCLK1) и рецепторной серин/треонин-протеинкиназы 1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1) в образцах сыворотки крови исследуемых лиц проводилось методом мониторинга селективных реакций (SRM) на тройном квадрупольном масс-спектрометре TSQ Vantage (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием синтетических пептидных стандартов, меченных стабильными изотопами. Подробное описание метода находится в пункте 2.3.2.8. Главы 2.

Выбор данных белков был обусловлен их связью с процессами модулирования рецепторного аппарата нейронов, участия в процессах роста и развития нейронов, и в процессах клеточной гибели, а также ассоциации генов данных белков с шизофренией по базе данных DISGENET. Белок DCLK1 имеет высокий уровень значимости взаимодействий с белками, регулирующими нейротрансмиссию через глутаматные и ГАМК рецепторы, а белок RIPK1 участвует в процессах апоптоза и некроптоза в нейронах головного мозга, запускающийся воспалением.

4.1. Основные характеристики обследованных лиц

Группы исследования были сформированы из 35 пациентов (16 женщин, 19 мужчин) с диагнозом F20.0 и F20.6, и 13 условно здоровых доноров (6 женщин, 7 мужчин). Основные критерии включения/невключения подробно описаны в пункте 2.1. Главы 2. Половозрастная характеристика исследуемых групп представлена в Таблице 20. Однородность групп проверена отсутствием статистически значимых отличий по распределению возраста.

Таблица 20 – Характеристика лиц, входящих в исследуемые группы

Группа	Количество человек в группе	Пол М/Ж, чел	Возраст, лет Me [Q25;Q75]	Длительность, лет Me [Q25;Q75]	Возраст манифестации заболевания, лет Me [Q25;Q75]
Шизофрения	35	19/16	30,0 [23,0;49,0]	10,0 [2,0;17,0]	21,7 [17,0;28,0]
Контроль	13	7/6	37 [26;49]	–	–

Возраст дебюта заболевания у большинства обследованных с шизофренией отмечался в промежутке 15-24 года (67,8%), 25-40 лет (29%), и единичными случаями

представлена манифестация в возрасте более 41 года. Длительность заболевания в большинстве случаев наблюдалась от 11 лет и более в 48,4% случаев, от 1 года до 5 лет и от 6 до 10 лет, 35,5% и 16,1% соответственно.

По шкале PANSS позитивные симптомы в общей группе больных шизофренией были выражены незначительно, средний суммарный балл составил 18,9±6,2. Выраженность негативной симптоматики была выше 26,4±6,6 баллов. Среднее значение суммы баллов общепсихопатологической симптоматики составило 48,2±11,5. Среднее значение баллов общей тяжести психопатологии (total PANSS) составило 93,7±20,05 балла.

Для группы пациентов с параноидной шизофренией позитивные симптомы составили 19,2±7,2 баллов, негативные 24,5±5,3 балла, баллы общепсихопатологической симптоматики составили 46,2±12,2. Значение баллов общей тяжести психопатологии (total PANSS) для параноидной шизофрении были 89,8±21,1 балла.

В группе пациентов с простой шизофренией расклад средних значений баллов был значительно выше, так для позитивных симптомов баллы составили 18,4±4,3, для негативных 29,5±7,6 балла, для общепсихопатологической симптоматики 51,8±9,4 баллов, для общей тяжести психопатологии 101,1±16,6 баллов.

В целом низкие показатели по шкале PANSS у больных параноидной шизофренией можно объяснить нахождением пациентов в состоянии неполной ремиссии или ее послаблении.

В группе простой шизофрении у 62,5% превалировал апатоабулический ведущий синдром, у 37,5% неврозоподобный. В группе параноидной шизофрении ведущий психопатологический синдром был выражен следующим образом: параноидный 40%, галлюцинаторно-параноидный 30%, апатоабулический 20% и тревожно-депрессивный 10%.

Терапия в группе простой шизофрении была представлена препаратами: кветиапин, рисперидон, клозапин, клопиксол и этаперазин. Длительность приема терапии варьировала от 5 до 15 лет. В группе параноидной шизофрении препараты также представлены группой атипичных антипсихотиков: галоперидол, рисперидон, оланзапин, этаперазин и флуфеназин. В среднем лекарственную терапию пациенты данной группы принимали не менее 5 лет.

4.2. Содержание белка DCLK1 у больных шизофренией и здоровых лиц

Для исключения влияния показателей – пол, возраст и длительность заболевания на концентрации DCLK1 в исследуемых группах, был проведен статистический анализ.

Разницы в концентрациях DCLK1 в зависимости от пола обследуемого в группах больных шизофренией и здоровых лиц не выявлено (Таблица 21).

Таблица 21 – Концентрация DCLK1 в сыворотке крови в исследуемых группах в зависимости от пола

Группа	Пол	Концентрация DCLK1 в сыворотке крови, (нг/мл) Me [Q25;Q75]	Критерий Манна-Уитни, *p*
F20	Ж	9,9 [6,1;17,7]	0,92
	М	9,6 [4,1;35,7]	
Контроль	Ж	8,7 [7,2;10,4]	0,31
	М	3,6 [3,1;6,84]	

Влияние возраста обследуемых на концентрации DCLK1 также не наблюдается (Таблица 22). Однако из таблицы видно, что максимальные концентрации белка DCLK1 встречаются у лиц в возрастном диапазоне 31-50 лет, как для группы контроля, так и для группы больных шизофренией.

Таблица 22 – Концентрация DCLK1 в сыворотке крови в исследуемых группах в зависимости от возраста

Группа	Возраст, лет	Концентрация DCLK1 в сыворотке крови, (нг/мл) Me [Q25;Q75]	Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
F20	≤30	26,1 [9,2;97,1]	0,96
	31-50	39,7 [11,5;58,6]	
	≥51	19,0 [16,9;31,0]	
Контроль	≤30	15,0 [5,6;19]	0,39
	31-50	8,4 [4,2;13,2]	
	≥51	12,1 [6,1;18,1]	

При анализе концентрациях DCLK1 в зависимости от возраста были получены достоверные различия (Таблица 23). Попарное сравнение выявило, что значимые различия в концентрациях белка присутствуют у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет и более 11 лет. Для пациентов с длительностью менее 5 лет диапазон концентраций составлял 0,3-15,5 нг/мл, для пациентов с длительностью более 11 лет диапазон составил

5,4-41,5 нг/мл. В группе пациентов с длительностью заболевания от 6 до 10 лет диапазон варьировал от 5 нг/мл до 77 нг/мл. Концентрации белка DCLK1 у больных шизофренией с длительностью заболевании более 5 лет значительно выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет.

Таблица 23 – Концентрация DCLK1 в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания

Группа	Длительность заболевания, лет	Концентрация DCLK1 в сыворотке крови, (нг/мл) Me [Q25;Q75]	Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
F20.0	≤5	2,4 [2,0;15,3]	0,03
	6-10	33,4 [7,6;67,0]	
	≥11	17,7 [9,9;26,2]	

Корреляционный анализ по Спирмену не выявил зависимости между содержанием белка DCLK1 с возрастом во всех обследуемых группах, и показал наличие зависимости между концентрациями DCLK1 и длительностью заболевания в группе больных (Таблица 24). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи между увеличением уровня белка DCLK1 с увеличением длительности заболевания.

Таблица 24 – Корреляция между уровнями белка DCLK1 с возрастом и длительностью заболевания

	Группа	Коэффициент корреляции Спирмена	
		R	*p*-value
DCLK1 (нг/мл) & Возраст, лет	F20	0,217770	0,306670
	Контроль	-0,500000	0,170471
DCLK1 (нг/мл) & Длительность, лет	F20	0,441588	0,030750

Статистическую значимость различий в концентрации DCLK1 между группами больных шизофренией и здоровых лиц определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Из Таблицы 25 видно, что U-критерий Манна-Уитни показал значимые различия (p=0,04) между исследуемыми группами.

Таблица 25 – Концентрация DCLK1 в сыворотке крови в группах шизофрении и здоровых лиц

Показатель	F20		Контроль		Критерий Манна-Уитни, *p*
	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	
DCLK1 (нг/мл)	10,5 [5,4;19,3]	33	3,6 [3,0;7,2]	12	0,04

Оценка медиан показала трехкратное увеличение концентрации DCLK1 у больных шизофренией. Детектируемый диапазон концентраций в группе больных находился в пределах от 0,4 нг/мл до 77 нг/мл, тогда как для группы контроля диапазон составил 1,8-10,4 нг/мл. Представленный разброс значений послужил поводом для разбивки основной изучаемой группы на подгруппы пациентов с простой и параноидной шизофренией. Различия в концентрациях в выделенных подгруппах изучались с помощью критерия Краскела-Уоллиса, данные представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Концентрация DCLK1 в сыворотке крови в группах параноидной, простой шизофрении и здоровых лиц

Показатель	F20.0		F20.6		Контроль		Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	
DCLK1 (нг/мл)	9,9 [2,8;15,5]	20	22,3 [7,2;57,0]	13	3,6 [3,0;7,2]	12	0,02

Из таблицы видно, что в группе больных простой шизофренией медиана значительно превышает показатели медиан в группах больных параноидной шизофренией и здоровых лиц. В группе пациентов с простой шизофренией детектируемый диапазон концентраций DCLK1 находился в пределах от 5,4 нг/мл до 77 нг/мл, а в группе пациентов с параноидной шизофренией от 0,4 нг/мл до 26 нг/мл. Можно сделать вывод, что основной вклад в достоверность различий между больными и здоровыми (см. Таблица 27) вносят показатели концентраций DCLK1 пациентов с простой шизофренией. Сделанный вывод подтверждается результатами проведенного анализа парных сравнений исследуемых групп с применением U-критерия Манна-Уитни. Групповое сравнение уровней DCLK1 в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов с параноидной шизофренией не выявило достоверных различий (p=0,2). Однако при сравнении групп F20.6/контроль (p=0,01) и групп F20.0/F20.6 (p=0,037) были выявлены значимые различия.

Корреляционный анализ исключил влияние возраста, на концентрацию DCLK1 в группах больных параноидной и простой шизофренией. Корреляционный анализ с длительностью заболевания в группах показал (r= 0,441588258; p= 0,030750261) наличие прямой связи средней силы в группе параноидной шизофрении.

В ходе проверки выявлены достоверные различия в концентрациях DCLK1 в сыворотке крови пациентов с негативной и позитивной симптоматикой (p=0,0017) в общей группе больных шизофренией. Медианы для негативной симптоматики представлены значениями 15,5 [8,0;26,2] нг/мл и для позитивной симптоматики 2,8 [2,0;5,4] нг/мл. В группе параноидной шизофрении достоверных отличий в концентрациях между позитивной и негативной симптоматикой выявлено не было (p=0,06). По показателям шкалы PANSS в группе простой шизофрении и в группе параноидной шизофрении превалировали негативные симптомы. Значения концентраций DCLK1 для негативной симптоматики в группе параноидной шизофрении (2,8 [2,0;5,4] нг/мл) были в четыре раза ниже показателей в группе простой шизофрении (11,1 [9,9;18,2] нг/мл). Корреляционный анализ связей между концентрациями DCLK1 и баллами симптомов по шкале PANSS не выявил (r=-0,175518202; p=0,459193913).

Из полученных данных видно, что концентрации белка DCLK1 в сыворотке крови пациентов с простой шизофренией значительно выше, чем у пациентов с параноидной шизофренией и у здоровых лиц группы контроля. Проверка различий в концентрациях в зависимости от ведущей симптоматики также показала, что максимальная концентрация определяется в группе простой шизофрении. Таким образом, по полученным результатам DCLK1 является значимым патогенетическим фактором для простой шизофрении.

Серин/треонин-протеинкиназа DCLK1 представляет собой многодоменный белок, принадлежащий к суперсемейству даблкортина (DCX) и к суперсемейству протеинкиназ (Reiner O. et al., 2006). DCLK1 был первоначально идентифицирован в постмитотических нейронах как регулятор полимеризации микротрубочек в мигрирующих нейронах (Lipka J. et al., 2016; Koizumi H. et al., 2017). Множественные изоформы гена *Dclk1* по-разному экспрессируются и обладают разной киназной активностью (Burgess H.A. et al., 2002). Реорганизация цитоскелета нейронов является одним из ключевых компонентов пластичности мозга. Основываясь на результатах исследований на грызунах, *Dclk1* кодирует белок, который обеспечивает полимеризацию микротрубочек и участвует в нейрогенезе и пластичности нейронов, регулируя разрастание дендритов и образование синапсов (Shin E. et al., 2013*)*. Этот ген широко экспрессируется в нервной системе и во взрослых нейронах (Burgess H.A. et al., 2002). Более того, генетические варианты *Dclk1*

связаны с психическими расстройствами у человека (Håvik B. et al., 2012; Wu J.Q. et al., 2012).

В недавней работе отражающей связь экспрессии гена *Dclk1* у больных шизофренией было обнаружено существование новой изоформы *Dclk1-m.* Данная изоформа экспрессируется в прилежащем ядре и префронтальной коре головного мозга после лечения психотропными препаратами, которые влияют на передачу сигналов рецептора 5HT2A/C (например, миансерин и рисперидон) (Zygmunt M. et al., 2018). Существуют и более раннее исследование, показывающее регуляцию экспрессии *Dclk1* психотропными препаратами, в котором отражено, что длительное лечение галоперидолом влияет на транскрипцию *Dclk1* (Duncan C.E. et al., 2008). Эти наблюдения предполагают потенциальную роль *Dclk1* в формировании лекарственно-индуцируемых изменений в головном мозге. Однако стоит заметить, что данные эффекты неспецифичны и увеличение транскрипции может быть связано не только с рецептором 5HT2A/C. Авторы не смогли определить оказывает ли увеличение экспрессии изоформы Dclk1-m положительное влияние на терапевтический эффект лекарств, следовательно увеличение экспрессии Dclk1-m может быть вовлечено как в патогенез шизофрении, так и положительно модулировать нейрогенез и активность нейронов в ответ на психотропную терапию (Zygmunt M. et al., 2018).

Проведенный статистический анализ доказывает возможность использования белка DCLK1 как биомаркера простой шизофрении. Наличие корреляционных связей между уровнями DCLK1 в сыворотке крови и длительностью заболевания можно объяснить, как вкладом данного белка в патологический процесс при шизофрении увеличивающийся со временем, так и результатом влияния длительной терапии на активность этой протеинкиназы (Zygmunt M. et al., 2018). Для прояснения ситуации необходимы дальнейшие исследования.

4.3. Содержание белка RIPK1 у больных шизофренией и здоровых лиц

Для исключения влияния показателей – пол, возраст и длительность заболевания на концентрации RIPK1 в исследуемых группах, был проведен статистический анализ.

Анализ содержания RIPK1 в исследуемых группах в зависимости от пола значимых различий не показал, данные представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Концентрация RIPK1 в сыворотке крови в исследуемых группах в зависимости от пола

Группа	Пол	Концентрация RIPK1 в сыворотке крови, нг/мл Me [Q25;Q75]	Критерий Манна-Уитни, *p*
F20	Ж	39,7 [22,8;58,5]	0,66
	М	32,8 [10,6;53,2]	
Контроль	Ж	8,9 [0,2;34,3]	0,51
	М	0,9 [0,1;16,5]	

Анализ различий в содержания RIPK1 в исследуемых группах от возраста не выявил достоверных отличий (Таблица 28). Однако, можно отметить тенденцию к увеличению концентрацией RIPK1 с увеличением возраста больных шизофренией, и снижение концентраций RIPK1 с увеличением возраста у здоровых лиц.

Таблица 28 – Концентрация RIPK1 в сыворотке крови в исследуемых группах в зависимости от возраста

Группа	Возраст, лет	Концентрация RIPK1 в сыворотке крови, нг/мл Me [Q25;Q75]	Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
F20	≤30	28,5 [1,5;54,3]	0,18
	31-50	57,3 [29,3;68,8]	
	≥51	50,2 [22,2;54,8]	
Контроль	≤30	4,6 [0,14;19,3]	0,33
	31-50	8,9 [0,9;25,4]	
	≥51	0,25 [0,25;0,3]	

Оценка концентраций RIPK1 у пациентов с разной длительностью заболевания также не показала достоверных различий (Таблица 29). По результатам, представленным в таблице, видна тенденция к повышению концентрации белка с увеличением длительности заболевания.

Таблица 29 – Концентрация RIPK1 в сыворотке крови в исследуемых группах в зависимости от длительности

Группа	Длительность заболевания, лет	Концентрация RIPK1 в сыворотке крови, нг/мл Me [Q25;Q75]	Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
F20.0	≤5	27,3 [0,4;54,3]	0,3
	6-10	36,9 [23,4;51,5]	
	≥11	51,1 [28,0;64,4]	

Корреляционный анализ по Спирмену не выявил зависимостей между содержанием белка RIPK1 с возрастом во всех обследуемых группах, и длительностью заболевания в группе больных (Таблица 30).

Таблица 30 – Корреляция между уровнями белка RIPK1 с возрастом и длительностью заболевания

	Группа	Коэффициент корреляции Спирмена	
		R	*p*-value
RIPK1 нг/мл & Возраст, лет	F20	0,154454	0,423717
	Контроль	-0,166667	0,668231
RIPK1 нг/мл & Длительность, лет	F20	0,268363	0,159255

Статистическую значимость различий между группами больных шизофренией и здоровых лиц определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Из Таблицы 31 видно, что имеются значимые различия (p=0,009) между исследуемыми группами.

Таблица 31 – Концентрация RIPK1 в сыворотке крови в группах шизофрении и здоровых лиц

Показатель	F20		Контроль		Критерий Манна-Уитни, *p*
	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	
RIPK1 нг/мл	32,8 [17,5;56,0]	27	1,4 [0,2;16,5]	9	0,009

Медианный показатель в группе больных шизофренией значительно превышает медиану в группе контроля. Детектируемый диапазон концентраций в группе больных составил 0,2-89 нг/мл, для группы контроля 0,2-34 нг/мл.

Для детальной оценки разницы медиан был проведен анализ концентраций в выделенных подгруппах больных простой и параноидной шизофренией с помощью критерия Краскела-Уоллиса, данные представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Концентрация RIPK1 в сыворотке крови в группах параноидной, простой шизофрении и здоровых лиц

Показатель	F20.0		F20.6		Контроль		Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	
RIPK1 нг/мл	28,0 [1,5;54,3]	17	51,5 [29,2;75,6]	10	1,4 [0,2;16,5]	9	0,004

Из проведенного анализа видно, что в группе больных простой шизофренией медиана значительно превышает медиану в группе больных параноидной шизофренией и контроля. В группе пациентов с простой шизофренией детектируемый диапазон концентраций находился в пределах от 23 до 89,6 нг/мл, а в группе пациентов с параноидной шизофренией от 0,1 до 68,8 нг/мл. Детектируемые диапазоны концентраций в исследуемых подгруппах многократно превышают концентрации у группы контроля.

Групповое сравнение уровней RIPK1 в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов с параноидной шизофренией с применением U-критерия Манна-Уитни выявило достоверные различия с высоким уровнем значимости между группами F20.6/контроль (p=0,002) и групп F20.0/F20.6 (p=0,04), и не выявило достоверных различий между группами F20.0/контроль (p=0,057).

Корреляционный анализ исключил влияние возрастных факторов, и длительности заболевания на концентрацию RIPK1 в группах больных параноидной и простой шизофренией.

В группе пациентов симптоматика оценивалась по шкале PANSS. Средний суммарный балл по шкале негативных симптомов составил 26,5±7,2 балла, а для позитивных симптомов 19,2±6,5 баллов. Для группы пациентов с параноидной шизофренией показатели PANSS не отражают преобладание позитивной или негативной симптоматики, и в целом были выражены умеренно.

В ходе проверки выявлены достоверные различия в концентрациях RIPK1 в сыворотке крови пациентов с негативной и позитивной симптоматикой (p=0,02). Медианы для негативной симптоматики представлены значениями 48,7 [24,7;61,5] нг/мл и для позитивной симптоматики 4,9 [0,3;36,5] нг/мл. Корреляционный анализ связей между концентрациями RIPK1 и баллами симптомов по шкале PANSS не выявил достоверной связи (r= -0,349012; p=0,143045).

Из полученных данных видно, что концентрации белка RIPK1 в сыворотке крови пациентов с простой шизофренией в два раза выше, чем у пациентов с параноидной шизофренией и значительно выше, чем у здоровых лиц группы контроля.

Серин-треониновая киназа является ключевым регулятором TNF-опосредованного апоптоза, некроптоза и воспаления (Yuan, J. et al., 2019). RIPK1 регулирует некроптоз, форму регулируемой некротической смерти клеток, путем последовательной активации RIPK3 и MLKL (Meng H. et al., 2018). В клетках, стимулированных TNFα, активация киназы RIPK1 играет важную роль в стимулировании регулируемой гибели клеток посредством некроптоза или апоптоза. Активированный RIPK1 взаимодействует с FADD

и каспазой-8 с образованием комплекса IIa, опосредующего RIPK1-зависимый апоптоз, или с RIPK3 с образованием комплекса IIb, опосредующего некроптоз (Yuan, J. et al., 2019).

TNFα - важный провоспалительный цитокин, участвующий в опосредовании множества воспалительных и дегенеративных заболеваний человека (Varfolomeev E., Vucic D., 2018). Активация TNFR1 (рецептора TNF 1) с помощью TNFα запускает быструю цепь внутриклеточных сигнальных событий, включая динамические посттрансляционные модификации, такие как убиквитинирование, деубиквитинирование и фосфорилирование, приводящие к образованию различных белковых комплексов, которые, в свою очередь, регулируют клеточные ответы. RIPK1 функционирует как ключевой интегратор этих регуляторных событий, выступая в качестве важного клеточного сигнального узла для модуляции клеточных ответов (Weinlich R. et al., 2017).

Апоптоз участвует в опосредовании нормального развития мозга. У мышей с нокаутом или мутантными формами ключевых генов апоптотического аппарата наблюдаются серьезные дефекты развития в пренатальном периоде (Kuida K. et al., 1996; Yoshida H. et al., 1998). У мышей с нокаутом генов механизма некроптоза или лишенных киназной активности RIPK1 отсутствуют дефекты развития (Liu Y. et al., 2017b). Таким образом, некроптоз и RIPK1-зависимый апоптоз не участвует непосредственно в развития мозга или функции нейронов в нормальных условиях. Вероятно, это связано с тем, что некроптоз и RIPK1-зависимый апоптоз активируются в первую очередь в ответ на цитокины, индуцированные патологическими стимулами, которые не присутствуют или не активируются в нормальных условиях. Следовательно, активация RIPK1 и некроптоз могут представлять собой важный патологический механизм, участвующий в гибели клеток в процессе воспаления при многих заболеваниях человека.

Мутации в генах, которые кодируют RIPK1, могут приводить к аутоиммунным заболеваниям. Эти клинически идентифицированные мутации подчеркивают важную роль RIPK1 в регуляции врожденного иммунного ответа и предоставляют понимание функциональной роли RIPK1 при заболевании. Спектр иммунных и аутовоспалительных заболеваний представляет собой континуум между аутоиммунными нарушениями, затрагивающими в первую очередь адаптивную иммунную систему, и аутовоспалительными состояниями, затрагивающими в первую очередь врожденную иммунную систему, все звенья, которых можно обнаружить при заболеваниях, связанных с RIPK1. Появляется все больше доказательств, что изменения в иммунном ответе при расстройствах шизофренического спектра могут играть значимую роль в этиологии и патогенезе (Ветлугина Т.П. и др., 2006; Лобачева О.А. и др., 2013). Следовательно,

ингибирование RIPK1 может представлять собой ключевую терапевтическую стратегию лечения заболеваний, при которых блокирование как некроптоза, так и апоптоза может быть полезным.

Кроме того, результаты статистического анализа доказывают возможность использования белка RIPK1 в качестве белкового маркера простой шизофрении.

Таким образом, оба изученных белка являются нейроспецифичными, регулирующими нейротрансмиссию, нейропластичность и нейровоспаление. Белок DCLK1 ранее уже был связан с патогенезом шизофрении. К тому же предполагается, что регуляция экспрессии гена *Dclk1* может происходить под действием психотропных препаратов. Белок RIPK1 специфично запускает апоптоз в нейронах в ответ на увеличение провоспалительных цитокинов. Следовательно, выбор данных белков в качестве таргетных, обусловлен именно их функциональными свойствами. По результатам работы выявлено увеличение их количества в сыворотке крови больных, что доказывает их вклад в патологические и биохимические процессы при шизофрении. Возможно, что разработка лекарственных препаратов нормализующих концентрацию этих белков позволит найти новые механизмы терапии шизофрении.

ГЛАВА 5. 12-Й БЕЛОК, СОДЕРЖАЩИЙ АНКИРИНОВЫЕ ПОВТОРЫ, КАК ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР ПРОСТОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Белок ANKRD12 ингибируют транскрипционную активность генов посредством взаимодействия с гистондеацетилазами (HDAC). В постмортальных исследованиях мозга больных шизофренией была выявлена повешенная экспрессия HDAC1 в префронтальной коре и гиппокампе. Предположено, что увеличение активности может являться причиной различных клинических проявлений, таких как когнитивные нарушения и негативная симптоматика (Sharma R.P. et al., 2008; Lo-Castro A. et al., 2013).

5.1. Основные клинические характеристики обследованных лиц

Количество 12-го белка, содержащего анкириновые повторы, определяли в сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц, а также больных биполярным аффективным расстройством в качестве группы сравнения. Группа пациентов с биполярным аффективным расстройством включена в исследование в качестве группы сравнения т.к. многие работы указывают на существенное нейробиологическое и генетическое совпадение между этими двумя нозологиями (Bora E., 2015; Bora E., 2016; Kuswanto C. et al., 2016; Dong D. et al., 2017). Однако существуют и другие исследования, в которых предполагается, что патофизиология существенно отличается ввиду различий преморбида, когнитивных особенностей и характера клинического течения (Bechdolf A. et al., 2012; Axelson D. et al., 2015). Разъяснение роли биомаркеров, участвующих в развитии заболевания или отражающих патологические процессы, может указать на новые пути исследования патофизиологии шизофрении и БАР. Следовательно, крайне важно изучить различия и сходства в экспрессии биомаркеров внутри и между двумя нозологиями, чтобы лучше понять их нейробиологические субстраты. Учитывая биологическую гетерогенность биомаркеров важно связать их с определенным подтипом или стадией расстройства, что позволит точнее стратифицировать пациента.

Группы исследования были сформированы из 41 пациента (24 женщин, 17 мужчин) с диагнозом F20.0 и F20.6, и 30 условно здоровых доноров (18 женщин, 12 мужчин). Группа сравнения состояла из 29 человек (19 женщин, 10 мужчин) с диагнозом F31. Основные критерии включения/невключения подробно описаны в пункте 2.1. главы 2. Половозрастная характеристика исследуемых групп представлена в Таблице 33. Между группами не выявлено статистически значимых отличий по возрасту, что отражает их однородность.

Таблица 33 – Характеристика исследуемых лиц по полу и возрасту

Группа	Пол				Возраст, лет Me [Q25;Q75]
	Мужчины		Женщины		
	%	Абс.	%	Абс.	
Шизофрения	41,5	17	58,5	24	34 [29;40]
Биполярное аффективное расстройство	34,5	10	65,5	19	32 [25;49]
Здоровые доноры	40	12	60	18	30 [23,5;40]

Возраст манифестации заболевания у большинства обследованных с шизофренией отмечался в промежутках: 15–24 года (57,6%), 25–40 лет (39%), и в 3,4% случаях манифестация была в возрасте более 41 года. Длительность заболевания в большинстве случаев наблюдалась от 1 года до 5 лет и более 10 лет, 36,5% и 31,7% соответственно.

У больных биполярным аффективным расстройством манифестация в 65,5% случаев наблюдалась в возрасте до 24 лет, в 27% случаев в диапазоне 25–40 лет, и 7,5% случаев на возраст старше 40 лет. Для больных данной группы длительность заболевания была более 10 лет.

В Таблице 34 приведена характеристика исследуемых групп по длительности заболевания. Между группами по данному показателю не выявлено статистически значимых отличий.

Таблица 34 – Характеристика длительности заболевания

Группа	Длительность, лет Me [Q25;Q75]	Критерий Манна-Уитни, *p*
Шизофрения	7 [3;15]	0,21
Биполярное аффективное расстройство	9 [5;16]	

В группе простой шизофрении у 45% превалировал апатоабулический ведущий синдром, у 55% неврозоподобный. В группе параноидной шизофрении ведущий психопатологический синдром был выражен следующим образом: параноидный 45,7%, галюцинаторно-параноидный 22,8%, апатоабулический 17,2%, тревожно-ипохондрический 8,6% и неврозоподобный 5,7%.

Терапия в группе простой шизофрении была представлена атипичными антипсихотическими препаратами: оланзапин, клозапин и кветиапин. Длительность приема терапии варьировала от 5 до 15 лет. В группе параноидной шизофрении препараты также представлены группой атипичных антипсихотиков: рисперидон, оланзапин,

клозапин и кветиапин. В среднем лекарственную терапию пациенты данной группы принимали не менее 5-ти лет.

У пациентов с БАР ведущий симптомокомплекс в процентном соотношении был представлен: депрессивным 48,2%, смешанным 38,1% и маниакальным 13,8%. Лекарственная терапия представлена препаратами: эсциталопрам, феварин, карбамазепин, депакин.

5.2. Количественная оценка 12-ого белка, содержащего анкириновые повторы, в общей группе больных шизофренией и в группах сравнения

Для количественной оценки 12-го белка, содержащего анкириновые повторы (ANKRD12), выявленного с помощью масс-спектрометрического анализа у больных шизофренией, использовался метод иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA Kit for Ankyrin repeat domain-containing protein 12 from Homo sapiens, Cloud-Clone Corp., USA).

Анализ содержания ANKRD12 в исследуемых группах в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания статистически значимых различий не показал, данные представлены в Таблицах 35-37.

Таблица 35 – Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови в исследуемых лиц в зависимости от пола

Группа	Пол	Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови, (нг/мл) Me [Q25;Q75]	Критерий Манна-Уитни, *p*
F20	Ж	0,01 [0,01;1]	0,2
	М	0,9 [0,01;1,05]	
F31	Ж	0,01 [0,01;0,755]	0,95
	М	0,01 [0,01;0,01]	
Контроль	Ж	0,01 [0,01;0,28]	0,42
	М	0,01 [0,01;0,3]	

Таблица 36 – Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови в исследуемых лиц в зависимости от возраста

Группа	Возраст, лет	Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови, (нг/мл) Me [Q25;Q75]	Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
F20	≤30	0,8 [0,01;1,05]	0,53
	31-50	0,01 [0,01;0,95]	
	≥51	0,95 [0,8;1,06]	
F31	≤30	0,01 [0,01;0,56]	0,24
	31-50	0,01 [0,01;0,26]	
	≥51	0,01 [0,01;0,3]	
Контроль	≤30	0,01 [0,01;0,95]	0,18
	31-50	0,01[0,01;0,57]	
	≥51	0,01 [0,01;0,01]	

Таблица 37 – Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови в исследуемых группах в зависимости от длительности заболевания

Группа	Длительность заболевания, лет	Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови, (нг/мл) Me [Q25;Q75]	Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
F20	≤5	0,01 [0,01;0,92]	1,0
	6-10	0,85 [0,95;1,2]	
	≥11	0,01 [0,01;0,95]	
F31	≤5	0,01 [0,01;0,56]	1,0
	6-10	0,01 [0,01;0,26]	
	≥11	0,01 [0,01;0,01]	

Корреляционный анализ по Спирмену также не выявил зависимостей между содержанием белка ANKRD12 и возрастом во всех обследуемых группах, и показал отсутствие зависимостей между концентрациями ANKRD12 и полом. Приведенный корреляционный анализ исключает влияние половых и возрастных факторов на концентрацию 12-го белка, содержащего анкириновые повторы (Таблица 38).

Таблица 38 – Корреляция между уровнями белка ANKRD12 с возрастом и длительностью заболевания

	Группа	Коэффициент корреляции Спирмена	
		R	*p*-value
ANKRD12 нг/мл & Возраст	F20	0,043238	0,788373
	F31	-0,058909	0,765885
	Контроль	0,030104	0,874525
ANKRD12 нг/мл & Длительность	F20	0,381280	0,013910
	F31	-0,375390	0,137593

При анализе корреляционных связей между концентрациями ANKRD12 и длительностью заболевания была выявлена прямая связь средней силы в группе больных шизофренией. Однако анализ диаграммы рассеяния, приведенной на Рисунке 6, показал неоднородность выборки и широкий разброс точек, что говорит о крайне слабой связи, и, следовательно, коэффициент корреляции не отражает "истинную" взаимосвязь между двумя переменными. Соответственно можно сделать вывод, что длительность заболевания также не влияет на концентрацию белка ANKRD12 в сыворотке крови ни у больных шизофренией, ни у больных биполярным аффективным расстройством.

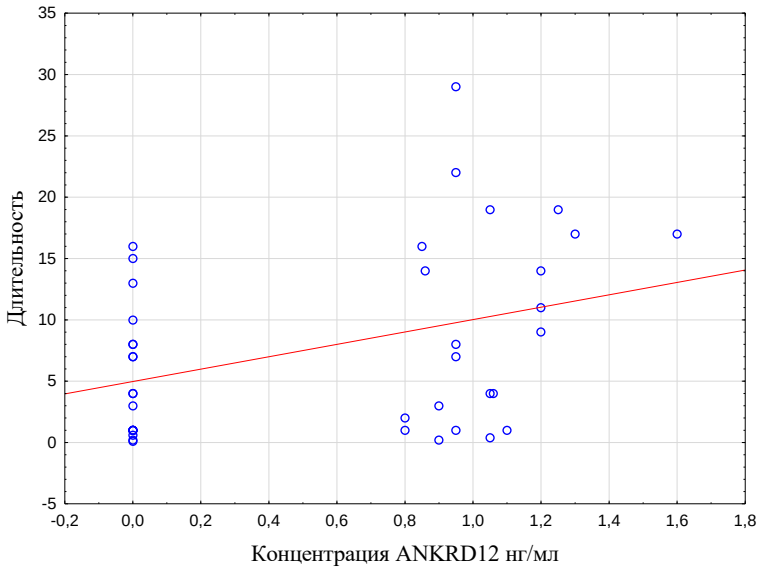

Рисунок 6 – Диаграмма рассеяния, отражающая разброс концентраций ANKRD12 в зависимости от длительности заболевания в группе больных шизофренией

Статистическую значимость различий в концентрациях ANKRD12 между группами определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Из Таблицы 39 видно, что критерий

Краскела-Уоллиса высоко значим (p=0,003), следовательно, концентрации в экспериментальных группах значимо отличаются.

Таблица 39 – Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови в группах шизофрении, БАР и здоровых лиц

Показатель	F20		F31		Контроль		Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	
ANKRD12 нг/мл	0,8 [0,01;1,05]	41	0,01 [0,01;0,27]	29	0,01 [0,01;0,7]	30	0,003

Оценка медиан показала, что медианное значение для концентраций ANKRD12 составляло 0,01 нг/мл в сыворотках контрольной группы, при этом детектируемый диапазон концентрации находился в пределах от 0,44 нг/мл до 1,6 нг/мл. Для группы БАР соответствующие значения составили 0,01 нг/мл (от 0,27 нг/мл до 2,96 нг/мл) и для группы шизофрении 0,8 нг/мл (от 0,8 до 1,6 нг/мл).

Оценка вклада концентраций ANKRD12 у больных шизофренией изучалась с использованием U-критерия Манна-Уитни в парных сравнениях исследуемых групп. Групповое сравнение уровней ANKRD12 в сыворотке крови у групп контроля и БАР не выявило достоверных различий (p=0,55). Однако при сравнении групп шизофрения/контроль и групп БАР/шизофрения было выявлено достоверное повышение концентраций ANKRD12 в группе шизофрении со значимость p=0,03 и p=0,006 соответственно (Таблица 40).

Таблица 40 – Содержание ANKRD12 в сыворотке крови в группах сравнения шизофрения/контроль и шизофрения/БАР

Группы сравнения	ANKRD12 нг/мл	Критерий Манна-Уитни, *p*
Контроль	0,01 [0,01;0,7]	0,03*
F20	0,8 [0,01;1,05]	
		0,006**
F31	0,01 [0,01;0,3]	

*P <0,05 для групп сравнения шизофрения-контроль

**P <0,05 для групп сравнения шизофрения-биполярное аффективное расстройство

Достоверные различия в уровне 12-го белка, содержащего анкириновые повторы у больных шизофренией в сравнении с группами БАР и контроля, а также отсутствием

достоверных различий между группами контроля и БАР свидетельствует о значительном вкладе данного белка в патологические процессы при шизофрении.

5.3. Количественная оценка ANKRD12 у больных простой и параноидной шизофренией и в группе контроля

Учитывая полученные ранее результаты, возникает необходимость в проверке различий концентраций ANKRD12 в группе больных в зависимости от формы шизофрении. Критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест при проверке показывают наличие значимых различий в группах сравнения (Таблица 41).

Таблица 41 – Концентрация ANKRD12 в сыворотке крови в группах параноидной, простой шизофрении и здоровых лиц

Показатель	F20.0		F20.6		Контроль		Критерий Краскела-Уоллиса, *p*
	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	Me [Q_{25};Q_{75}]	N	
ANKRD12 нг/мл	0,01 [0,01;0,95]	30	0,95 [0,85;1,1]	11	0,01 [0,01;0,7]	30	0,002

Однако, не смотря на высокую степень значимости различий, очень интересными оказываются показатели Me [Q_{25};Q_{75}] в группах параноидной шизофрении и контроля, которые являются практически идентичными, а показатели в группе простой шизофрении значительно от них отличаются. Уже на этапе медианного теста можно сделать вывод, что концентрации ANKRD12 в группе простой шизофрении делают основной вклад в показатели значимости различий, как при сравнениях в группах шизофрения/БАР/контроль, так и в группах простая/параноидная/контроль. Этот вывод подтверждается при проведении парных тестов с помощью критерия Манна-Уитни. Для пары Контроль/F20.0 значение *p* было равно 0,28, следовательно, различия не являлись значимыми. Для пары Контроль/F20.6 значение p=0,0007 и для пары F20.0/F20.6 значение p=0,04, в обоих парах различия оказались значимы.

Корреляционный анализ исключил влияние половых и возрастных факторов, а также длительности заболевания на концентрацию 12-го белка, содержащего анкириновые повторы в группах больных параноидной и простой шизофренией.

Социо-клиническая характеристика пациентов отражает более тяжелое течение простой шизофрении, что не раз подтверждалось исследованиями (Chue P., Lalonde J.K., 2014; Корнетова Е.Г., 2016; Ahmed A.O. et al., 2018). На момент обследования у 80%

пациентов с простой шизофренией длительность заболевания была более 10 лет. Средний возраст дебюта шизофрении в группе составил 21,3±7 лет. Исследование социального статуса показало, что большая часть пациентов имели инвалидность по психическому заболеванию (63,7%), остальные были безработными, несмотря на достаточно высокий процент лиц со средне-специальным (42%) и высшим образованием (36,8%).

В группе параноидной шизофрении у большей части пациентов длительность заболевания находилась в диапазоне от года до 5 лет (40%) и от 5 до 10 лет (26%). Средний возраст дебюта шизофрении в группе составил 27±8 лет. Уровень образования выше, чем в группе простой шизофрении, 43% имеют высшее образование, и лишь 16% среднее, остальные средне-специальное и неоконченное высшее. Социальный статус соответствует полученному образованию, 50% пациентов является экономически занятыми, и лишь по 20% приходится на инвалидов по психическому заболеванию и безработных лиц.

Учитывая рассмотренные параметры, можно констатировать, что в исследуемой выборке для лиц с простой шизофренией адаптационные возможности находятся на гораздо более низком уровне, нежели у лиц с параноидной шизофренией. Основные тенденции, выявленные в характеристиках пациентов, соответствуют данным, представленным в литературе (Корнетова Е.Г. и др. 2016; An der Heiden W. et al., 2016; Ahmed A.O. et al., 2018).

Несмотря на все приведенные доказательства, следует выделить еще одну группирующую, которая может дать представление о характере различий. В группе пациентов с параноидной шизофренией оценивалось влияние ведущей симптоматики на концентрацию ANKRD12 в сыворотке крови. Необходимость данной оценки обоснована современными тенденциями отказа от категориального подхода, а, следовательно, деление пациентов с шизофренией в зависимости от формы, с новым пересмотром МКБ-10, уходит в прошлое. Однако, полученные нами данные о разности протеомных профилей говорят об обратном.

В группе пациентов с параноидной шизофренией симптоматика оценивалась по шкале PANSS. Средний суммарный балл по шкале негативных симптомов составил 22,8±9,7 балла, а для позитивных симптомов 16,6±5,4 балла. Для группы пациентов с параноидной шизофренией показатели PANSS не отражают преобладание позитивной или негативной симптоматики, и в целом были выражены слабо, что говорит состоянии неполной ремиссии.

В ходе проверки не было выявлено достоверных изменений в концентрациях между группами (p=0,27). Медианы в группе параноидной шизофрении представлены

значениями 0,01 [0,01;1,06] для негативной и 0,01 [0,01;0,95] для позитивной симптоматики. Корреляционный анализ связей между концентрациями ANKRD12 и баллами негативных симптомов по шкале PANSS не выявил достоверной связи (r=0,234803; p=0,211674).

Таким образом, по полученным результатам ANKRD12 является значимым патогенетическим фактором только для простой шизофрении

Анкириновые повторы являются одними из наиболее широко распространенных структурных мотивов в белках эукариот. Белки с анкириновыми повторами присутствуют как во внутриклеточной, так и внеклеточной среде (Michaely P., 1992; Sedgwick S.G., Smerdon S.J., 1999). Каждый повтор состоит из двух антипараллельных α-спиралей (α-*helices)* и длинной петли, заканчивающейся β-шпилькой *(β-hairpin)* (Li J. et al., 2006). Множественные повторы создают структуру, в которой межспиральные взаимодействия формируют центральное ядро, а концы β-шпилек обращены наружу и являются потенциальными участками для межбелковых взаимодействий. Анкириновые повторы через специфические белок-белковые взаимодействия опосредованно участвуют в разнообразном наборе клеточных функций, таких как транскрипция, регуляция клеточного цикла, дифференциация клеток, апоптоз, перенос ионов, трансдукция сигналов и др. (Marcotte E.M. et al., 1999). Также имеются данные, что белки с анкириновыми повторами играют важную роль в развитии или инициации иммунного ответа у эукариот (Mosavi L.K. et al., 2004). Большинство этих функций обеспечиваются не количеством повторов, а определенной пространственной конформацией (Voronin D.A., Kiseleva E.V. 2007).

Ankyrin repeat domain-containing protein 12 (ANKRD12) – ядерный белок, предполагаемой функцией которого является присоединение гистондеацетилаз (HDAC) к комплексу из коактиватора p160 и ядерного рецептора для ингибирования лиганд-зависимой транскрипции. Изначально ANKRD12 был определен, как неизвестный белок, родственный ankyrin repeat domain-containing protein 11 (ANKRD11). В работе Aihua Zhang было обнаружено сходство между ANKRD11 и ANKRD12 наиболее заметное в N-концевых и C-концевых доменах (67 и 81% соответственно), и предположено, что ANKRD11 и ANKRD12 могут быть функционально связаны (Zhang A. et al., 2004). Там же было показано, что ANKRD11 и ANKRD12 могут представлять собой новый класс корепрессоров ядерных рецепторов, которые ингибируют транскрипционную активность генов путем вмешательства в коактиваторную функцию p160 посредством взаимодействия с гистондеацетилазами (HDAC).

Как известно, HDAC играют важную роль в регуляции экспрессии генов. Так гиперацетилирование гистонов под действием гистондеацетилаз повышает транскрипционную активность, а гипоацетилирование приводит к репрессии транскрипции. Имеются исследования, показывающие, что регулирование ацетилирования гистонов с использованием ингибиторов гистондеацетилаз (HDACis) может усиливать процессы формирования памяти (Levenson J.M. et al., 2004). Так HDAC2, относящийся к цинк-зависимому классу I (HDAC1, 2, 3 и 8) (Haberland M. et al., 2009), выступает как отрицательный регулятор памяти и синаптической пластичности, а, следовательно, влияет на когнитивные способности (Guan J.S. et al., 2009; Gräff J. et al., 2014). В постмортальных исследованиях мозга больных шизофренией была выявлена повешенная экспрессия HDAC1 в префронтальной коре и гиппокампе (Sharma R.P. et al., 2008). Увеличение активности может являться причиной различных клинических проявлений, таких как когнитивные нарушения и негативная симптоматика (Lo-Castro A. et al., 2013). Экспрессию HDAC1 и HDAC2 уже давно связывают с механизмами, лежащими в основе шизофрении, биполярного расстройства и депрессии (Benes F.M. et al., 2007; Covington H.E. 3rd. et al., 2009; Kurita M. et al., 2012; Lo-Castro A. et al., 2013). На моделях животных был обнаружен факт увеличения активности HDAC, идущий параллельно с усилением депрессивной симптоматики и снижением терапевтического ответа на антидепрессанты (Tsankova N.M. et al., 2006; Eker M.C. et al., 2011).

Достаточное количество работ отражает связь ANKRD11 с нарушением функций синапсов, развития нейронов и др. Так у людей с мутациями в гене, кодирующем ANKRD12 имеются когнитивные и нейроанатомические нарушения (Gräff J. et al., 2014; Gallagher D. et al., 2015). Также, ANKRD11, как корегулятор транскрипции, влияет на множество генов, связанных с расстройствами аутистического спектра, многие из которых связаны с шизофренией (McCarthy S.E. et al., 2014; Iossifov I. et al., 2014; Gallagher D. et al., 2015). Опираясь на работу (Zhang A. et al., 2004), можно предположить, что ANKRD12 также играет роль в развитии шизофрении, особенно учитывая полученные в нашей работе достоверные различия в уровне ANKRD12 у больных шизофренией в сравнении с группой контроля.

Как уже было сказано, в своей статье Aihua Zhang с коллегами указывают на явное сходство между структурами белков ANKRD11 и ANKRD12, и выдвигают предположение об одинаковых функциях (Zhang A. et al., 2004). Интересно, что ANKRD11 взаимодействует как с коактиваторами, так и с корепрессорами HDAC. В результате сверхэкспрессии ANKRD11 ингибирует лиганд-зависимую активацию транскрипции несколькими ядерными рецепторами. Вероятно, взаимодействие ANKRD11 с лигандами

приводит к ингибированию активности гистоацетилтрансферазы, что, в свою очередь, приводит к ослаблению транскрипции. Следовательно, ANKRD11 выступает в качестве корепрессора, который может блокировать лиганд-зависимую транскрипцию путем антагонистической функции коактиватора через HDAC. (Zhang A. et al., 2007a). Однако, в другой статье та же группа авторов говорит о важности субъядерной локализация ANKRD11 для реализации корепрессорной функции. Авторы предполагают, что транскрипционный потенциал ANKRD11 может быть определен комбинацией доменов активации и репрессии (Zhang A. et al., 2007b). Учитывая структурное подобие ANKRD12 с ANKRD11, можно предположить, что ANKRD12 обладает сходным функциональным потенциалом относительно гистоновых деацетилаз.

В мозге активность HDAC имеет решающее значение для дифференциации нервных клеток и процессов нейропластичности (Haggarty S.J., Tsai L.H., 2011). В исследованиях на животных подтверждается связь HDAC с когнитивными функциями. Сверхэкспрессия HDAC2 в гиппокампе мышей приводит к снижению плотности дендритных шипиков, снижению числа синаптических контактов и нарушению синаптической пластичности, что в свою очередь оказывает отрицательное влияние на процессы памяти (Guan J.S. et al., 2009). Кроме того, нокдаун HDAC2 в центральной нервной системе приводит к улучшению пространственной и ассоциативной памяти (Morris M.J. et al., 2013). На протяжении многих лет изучается вовлеченность HDAC, особенно HDAC1 и HDAC2, в основные патогенетические механизмы шизофрении, биполярного расстройства и депрессии (Benes F.M. et al., 2007; Sharma R.P. et al., 2008; Jakovcevski M. et al., 2013; Genomics Consortium, 2015). Посмертные исследования мозга подтверждают нарушение регуляции экспрессии ферментов гистондеацетилазы, HDAC1 и HDAC2, в качестве основного признака при этих заболеваниях. Постмортальные исследования показывают, что уровни белка HDAC2 могут изменяться в прилежащем ядре у пациентов с депрессией (Covington H.E. 3rd. et al., 2009) и в гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера (Graff J. et al., 2012), где когнитивные нарушения являются примером сопутствующей патологии многих психических заболеваний. Повышенная экспрессия HDAC1 была зарегистрирована в гиппокампе и медиальной височной доли у пациентов с шизофренией (Benes F.M. et al., 2007). Ненормальная экспрессия HDAC1 в кортиколимбической системе является типом молекулярной патологии, представляющей значительную часть случаев в спектре психотических расстройств и расстройств настроения. Также при изучении экспрессии HDAC в разных отделах головного мозга у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством была выявлена положительная корреляция с показателями когнитивных функций (Gilbert T.M. et al., 2019).

В настоящем исследовании подтверждено, что концентрация ANKRD12 в сыворотке крови больных простой шизофренией значительно выше, чем в группах больных параноидной шизофренией, здоровых лиц и больных биполярным аффективным расстройством. Таким образом, по полученным результатам ANKRD12 является значимым патогенетическим фактором для простой шизофрении и может претендовать на роль лабораторного биомаркера простой шизофрении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью работы являлось проведение сравнительного протеомного анализа сыворотки крови больных простой и параноидной шизофренией, расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц, направленного на выявление специфичных изменений в белковом спектре в каждой исследуемой группе.

При сравнении протеомного профиля сыворотки крови больных параноидной и простой шизофренией, острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении (ОППР) и шизотипическим расстройством с протеомным профилем здоровых лиц, между всеми группами выявлены достоверные отличия высокого уровня значимости, определенные с помощью точного теста Фишера с поправкой Йетса. У больных параноидной и простой шизофренией и шизотипическим расстройством выявлен большой процент достоверных отличий в белковом профиле от профиля здоровых лиц. Наименьшее количество достоверных отличий в профиле белков выявлено у больных ОППР (p=0,00635). Очевидно, что наименьшее количество различий обусловлено небольшой длительностью заболевания и минимальными патогенетическими изменениями в организме больных. При сравнении протеомных профилей сыворотки крови всех исследуемых групп между собой также получены достоверные отличия высокого уровня значимости. При этом максимальный уровень различий выявлен между протеомным профилем больных параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством (p=3,20E-12), а минимальный – между больными простой шизофренией и шизотипическим расстройством (p =0,016), что является отражением в первом случае сходства, а во втором – различия клинических и патогенетических картин.

С помощью программы PANTHER были определены основные функциональные классы белков для каждого исследуемого расстройства. По белкам, показавшим достоверные отличия между всеми исследуемыми группами, для больных параноидной шизофренией характерны основные классы белков, отвечающие за процессы трансляции и транскрипции (около 200 белков); для группы простой шизофрении – белки рецепторного аппарата, внеклеточного матрикса и везикулярного транспорта (около 100 белков); для больных шизотипическим расстройством – белки-шапероны, являющиеся уникальными для данного вида расстройства и метаболические ферменты (75 белков); для ОППР – белки метаболизирующие нуклеиновые кислоты. Этот анализ позволяет предположить, что у больных параноидной шизофренией преобладают процессы репарации, что и обуславливает возможность ремиссии у данной группы пациентов. Белковые классы, преобладающие в сыворотке крови больных простой шизофренией, вероятно, говорят о

более тяжелом течении патологического процесса, отражающемся на клеточном уровне. Шизотипическое расстройство, отличающееся присутствием такого класса белков, как шапероны, которые появляются при реакции организма на экстремальное воздействие, говорит в первую очередь об адаптационных способностях организма при этом расстройстве. Реакция организма на психогенный стресс, при остром психозе, также характеризуется классом белков, выявленных у больных ОППР.

Для детального анализа белков каждой группы больных были определены биологические процессы с использованием международной программы PANTHER ™ GO slim.

У больных параноидной шизофренией основная часть выявленных белков задействованы в процессах биосинтеза, клеточного транспорта и расположением органелл внутри клетки, то есть в формировании клеточной структуры. Большая группа белков задействована в процессах синтеза, функционирования и регуляции актинового цитоскелета. Выявлены 15 биологических процессов, белки которых учувствуют в регуляции процессов трансляции и транскрипции. Среди наиболее интересных специфичных белков для параноидной шизофрении следует отметить кинезиноподобный белок KIF17 (Q9P2E2), который транспортирует везикулы, содержащие субъединицу NMDA рецептора; связанный с Ras белок Rab-10 (P61026), который обеспечивает аксональный транспорт и белки, участвующие в росте нейритов и нейронов.

Значительная часть белков, характеризующих группу больных простой шизофренией относится к белкам, регулирующим основные метаболические и транспортные процессы в клетке. В отличие от группы параноидной шизофрении, в которой преобладают процессы анаболизма, белки больных простой шизофренией участвуют основном в процессах катаболизма. Активно протекающими процессами, как при простой, так и при параноидной шизофрении, оказались процессы внутриклеточного транспорта и распределения органелл и рост и развитие нейронов. Однако для группы простой шизофрении большая часть транспортных белков опосредует передачу сигнальных молекул между клетками, рецепторную передачу и ее регуляцию. Наиболее интересными из них являются белки регулирующие работу глутаматных рецепторов, к примеру, субъединица гамма-2 потенциал-зависимого кальциевого канала (Q9Y698), регулирующего AMPA рецептор или субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала и кальций-связывающий белок участвующий в высвобождении нейромедиатора - активатор кальций зависимой секреции 2 (Q86UW7). Ещё одним интересным и перспективным белком для простой шизофрении является 12-й белок, содержащий анкириновые повторы, предполагаемой функцией которого является участие в регуляции

гистоновых деацетилаз. Кроме него, для дальнейшего изучения количественных изменений концентраций были выбраны Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 (RIPK1) и Serine/threonine-protein kinase DCLK1 (DCLK1).

Белки в группе больных шизотипическим расстройством в большинстве представляют анаболические процессы и, тем самым, обеспечивают высокую синтетическую активность клетки. Часть метаболических процессов совпадают с аналогичными у больных параноидной шизофренией, но представлены большим разнообразием, к примеру наличием синтеза пуриновых оснований. Белки, характеризующие клеточные процессы у больных шизотипическим расстройством, представлены главным образом транспортом везикул в синапсе, формированием синаптических окончаний и процессами нейрогенеза. В сыворотке крови больных шизотипическим расстройством также выявлены специфичные белки шапероны, не встречающиеся в других исследованных группах. Обнаруженные у этих больных регуляторные белки, также оказались в большой степени нейроспецифичны: регулируют дифференцировку нейронов, активность глутаматных рецепторов, синаптическую передачу сигналов. Выявлены, например, такие белки как: нейролигин-1 (Q8N2Q7), участвующий в начальном формировании синаптических окончаний, семафорин-5A (Q13591) участвует в направленном росте аксонов и регулирует ангиогенез, белок shisa-8 (B8ZZ34) регулирует активность AMPA рецептора. В группе шизотипического расстройства так же, как и в группе простой шизофрении, встречаются белки, содержащие анкириновые повторы. 11-й белок, содержащий анкириновые повторы (Q6UB99) также участвует в регуляции гистоновых деацетилаз. Большое количество нейроспецифичных белков у больных шизотипическим расстройством, вероятно, говорит об активно идущих процессах в ЦНС, обеспечивающих нейропластичность у этой группы больных.

Биологические процессы, представленные для группы острого полиморфного психотического расстройства, существенно отличаются от белков, характеризующих процессы всех остальных групп. У этой группы больных выявлено всего 4 нейроспецифичных белка. Наиболее интересные из них: белок натрий-зависимый переносчик дофамина (Q01959) обеспечивает связывание дофамина в синаптической щели и транспортировку в пресинаптическое окончание; белок Ras / Rap белок, активирующий ГТФ-азу SynGAP (Q96PV0) является частью сигнального комплекса NMDA рецептора в возбуждающих синапсах, белок, содержащий домен BTB / POZ, KCTD11 (Q693B1) является белком-регулятором нейрогенеза и дифференцировки нейронов. У больных ОППР выявлено большое количество активных процессов, участвующих в клеточной гибели, включая апоптоз нейронов, встречаются белки

связанные с процессом миелинизации и организацией хромосом. Все эти процессы обуславливают острое воспаление, которое характеризует острый психоз при ОППР.

После тщательного анализа белковых спектров каждой исследуемой группы, для анализа межбелковых взаимодействий была использована база STRING. Основной единицей взаимодействия в STRING является «функциональная ассоциация», то есть связь между двумя белками, которые вносят совместный вклад в биологическую функцию того или иного белка. Для дальнейшего изучения количественных изменений наиболее интересных в патогенетическом отношении белков, были выбраны белки, показавшие максимальное score (0,7-0,9 высокая и наибольшая достоверность) при анализе межбелковых взаимодействий выявленных белков по базе STRING. Такими белками оказались: 12-й белок, содержащий анкириновые повторы (Ankyrin repeat domain-containing protein 12, ANKRD12), рецепторная серин/треонин-протеинкиназа 1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1), серин/треонин-протеинкиназа DCLK1 (Serine/threonine-protein kinase DCLK1, DCLK1).

Следующим этапом работы было изучение содержания количества выбранных белков в сыворотке крови. Концентрация DCLK1 в сыворотке крови в общей группе больных шизофренией была увеличена в 3 раза в сравнении со здоровыми лицами. При изучении уровня данного белка в сыворотке крови больных параноидной и простой шизофренией было показано, что основной вклад в достоверность различий (p=0,01) вносят показатели концентрации у пациентов с простой шизофренией 22,3 [7,2;57,0] нг/мл, показавшие шестикратное его содержания в сравнении с контрольными значениями 3,6 [3,0;7,2] нг/мл. Различия в уровнях концентрации DCLK1 у больных простой и параноидной шизофренией также были достоверными (p=0,037). Корреляционный анализ исключил влияние возраста на концентрацию DCLK1 в группах больных параноидной и простой шизофренией, однако выявил наличие прямой связи средней силы (r=0,442; p=0,031) с длительностью заболевания в группе параноидной шизофрении. Наличие взаимосвязи между увеличением уровня белка DCLK1 с увеличением длительности заболевания можно объяснить, как вкладом данного белка в усиление влияния патологических процессов на организм в процессе развития заболевания, так и результатом влияния терапии (Zygmunt M. et al., 2018). Известно, что ген *Dclk1* кодирует белок, который обеспечивает полимеризацию микротрубочек и участвует в нейрогенезе и пластичности нейронов, регулируя разрастание дендритов и образование синапсов (Shin E. et al., 2013*)*. Максимальное увеличение концентрации DCLK1 у больных простой шизофренией на наш взгляд сложно объяснить только эффектом терапии, но сделать выводы о том, позитивный или негативный эффект на развитие заболевания оказывает

увеличение количество этого белка на данном этапе сложно. Но тем не менее, данный результат позволяет белку DCLK1 претендовать на роль биологического маркера простой шизофрении.

Анализ уровня концентрации RIPK1 в сыворотке крови показал двадцатикратное увеличение в общей группе больных шизофренией 32,8 [17,5;56,0] нг/мл в сравнении со здоровыми лицами 1,4 [0,2;16,5] нг/мл (p=0,009). Максимальное же его количество было выявлено 51,5 [29,2;75,6] нг/мл у больных простой шизофренией. Различия в количестве RIPK1 между группой параноидной шизофрении, простой шизофрении и здоровыми лицами также было достоверными. Корреляционный анализ исключил влияние возраста на концентрацию RIPK1 в группах больных параноидной и простой шизофренией. Уже известно, что активация RIPK1 и некроптоз могут представлять собой важный патологический механизм, участвующий в гибели клеток в процессе нейро воспаления при ряде нейродегенеративных заболеваний человека. Связь данного белка с шизофренией установлена впервые. По результатам количественной оценки этот белок также может претендовать на роль маркера простой шизофрении.

В сыворотке крови больных шизофренией 0,8 [0,01;1,05] нг/мл выявлено значительное повышение уровня ANKRD12 в сравнении с уровнем здоровых лиц 0,01 [0,01;0,7] нг/мл (p=0,03). Также выявлено значимое повышение уровня ANKRD12 у больных простой шизофренией по сравнению с уровнем больных параноидной шизофренией (p=0,0007) и у здоровых лиц (p=0,04). Корреляционный анализ исключил влияние возраста, а также длительности заболевания на концентрацию 12-го белка, содержащего анкириновые повторы в группах больных параноидной и простой шизофренией. В группе пациентов с параноидной шизофренией оценивалось влияние ведущей симптоматики на концентрацию ANKRD12 в сыворотке крови с целью оценить вклад негативной симптоматики в достоверность полученных значений. В ходе проверки не было выявлено достоверных изменений в концентрациях между группами (p=0,27). Медианы в группе параноидной шизофрении представлены значениями 0,01 [0,01;1,06] для негативной и 0,01 [0,01;0,95] для позитивной симптоматики. Из полученных данных можно сделать вывод, что ANKRD12 может представлять собой лабораторный маркер для простой формы шизофрении.

Таким образом, в результате исследования доказано наличие достоверных различий в протеомных профилях сыворотки крови больных расстройствами шизофренического спектра. Выявлены особенности биологических процессов, определяемых белками характерными для каждого изучаемого расстройства. В протеомных профилях расстройств шизофренического спектра выделены нейроспецифичные белки, которые

могут отражать процессы, происходящие в головном мозге. Количественными методами анализа выявлено значимое увеличение концентрации белков ANKRD12, RIPK1 и DCLK1 в сыворотке крови больных простой шизофренией. Полученные данные в дальнейшем могут послужить основой создания новых таргетных мишеней для лекарственной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Сравнение протеомных профилей сыворотки крови больных параноидной и простой шизофренией, острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении (ОППР), шизотипическим расстройством и здоровых лиц показало высокий уровень значимости различий между всеми исследуемыми группами, с наименьшими отличиями между больными ОППР и здоровыми лицами.
2. Основные классы белков для параноидной шизофрении – белки трансляции и транскрипции; для простой – белки рецепторного аппарата, экстрацеллюлярного матрикса и везикулярного транспорта; для шизотипического расстройства – белки шапероны и метаболические ферменты; для ОППР – белки, метаболизирующие нуклеиновые кислоты.
3. Определены основные биологические процессы для каждого изучаемого расстройства:
   - для больных параноидной шизофренией это белки биосинтеза, формирующие клеточную структуру; белки, регулирующие актиновый цитоскелет, и процессы трансляции и транскрипции, в том числе и в нейритах и нейронах;
   - для больных простой шизофренией это белки, регулирующие метаболические (катаболические) и транспортные процессы в клетке (рецепторная передача и передача сигнальных молекул, нейромедиаторов);
   - для больных шизотипическим расстройством это белки в основном анаболических процессов, специфичны белки-шапероны, регуляторные белки дифференцировки нейронов и нейротрасмиссии;
   - для больных острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении – белки клеточной гибели, белки, регулирующие миелинизацию и организацию хромосом.
4. Для белков DCLK1, RIPK1 и ANKRD12 выявлено значимое увеличение концентрации в сыворотке крови у больных простой шизофренией по сравнению с параноидной шизофренией и контрольной группой.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК Активные формы кислорода

БАР Биполярное аффективное расстройство

ГЭБ Гематоэнцефалический барьер

МКБ-10 Международной классификации болезней 10-го пересмотра

ОППР острое полиморфное психотическое расстройство

СМЖ Спинномозговая жидкость

ЦНС Центральная нервная система

ЦПК Центр коллективного пользования

ALDOC (Aldolase) Альдолаза

AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота

ANCO-1 (ANKRD11, Ankyrin repeat domain-containing protein 11) 11-й белок, содержащий анкириновые повторы

ANCO-2 (ANKRD12, Ankyrin repeat domain-containing protein 12) 12-й белок, содержащий анкириновые повторы

APCS (Serum amyloid P-component) Сывороточный компонент амилоида P

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) Нейротрофический фактор мозга

CCN 2 (CCN family member 2) 2-й Белок семейства CCN

CRP (C-reactive protein) С реактивный белок

DAGL (Diacylglycerol lipase) Диацилглицероллипаза

DCLK1 (Serine/threonine-protein kinase DCLK1, DCLK1) Серин/треонин-протеинкиназа DCLK1

DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition) Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го изданиия

DTT (dithiothreitol) Дитиотреитол

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) Иммуноферментный анализ

ENO1 (Alpha-enolase) Альфа енолаза

ENO2 (Gamma-enolase) Гамма енолаза

FAAH (Fatty-acid amide hydrolase 1) Амидгидролазы жирных кислот

FDR (False discovery rate) Ожидаемая доля ложных отклонений

GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) Глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа

GDF15 (Growth/differentiation factor 15) Фактор роста и дифференцировки 15

GMF-β (Glia maturation factor beta) Фактор созревания глии бета

HDAC (Histone deacetylases) Гистондеацетилазы

HDACis (Histone deacetylase inhibitors) Ингибиторы гистондеацетилазы

HPN (Serine protease hepsin) Сериновая протеаза геспин

HPX (Hemopexin) Гемопексин

HRP (Horseradish peroxidase) Пероксидаза хрена

HUPO (Human Proteome Organization) Международная научная организация «Протеом человека»

IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase) Индоламин-2,3-диоксигеназы

KYN (Kynureninase)

KynA (Tryptophan 2,3-dioxygenase)

LDHB (L-lactate dehydrogenase B chain) Лактатдегидрогеназа цепь B

MAGL (Monoglyceride lipase) Моноацилглицероллипаза

MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1) Хемоаттрактантный белок моноцитов 1

MHCI (Major histocompatibility complex) Главный комплекс гистосовместимости первого типа

MMP7 (Matrix metalloproteinase-7, Matrilysin) Матричная металлопротеиназа-7

NAPE-PLD (N-acyl-phosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase D) N-ацилфосфатидилэтаноламин-фосфолипазы D

NGF (Beta-nerve growth factor) Фактор роста нервов

NMDA (N-methyl-D-aspartate) N-метил-D-аспартат

NRG1 (Transcriptional regulator NRG1, Neuregulin 1) Нейрегулин 1

OMIM (Online Mendelian Inheritance of Man) Менделевское наследование у человека

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) Шкала оценки позитивных и негативных синдромов

PBS (Phosphate buffered saline) Натрий-фосфатный буфер

PGAM1 (Phosphoglycerate mutase 1) Фосфатидилглицерат мутаза 1

PGK1 (Phosphoglycerate kinase 1) Фосфатидилглицерат киназа 1

PKLR (Pyruvate kinase PKLR) Пируваткиназа PKLR

PV (Parvalbumin interneurons) Парвальбумин интернейроны

RAB3GAP1 (Rab3 GTPase-activating protein catalytic subunit) Каталитическая субъединица белка, активирующего ГТФазу Rab3

RBP4 (Retinol-binding protein 4) Ретинол-связывающий белок 4

RIPK1 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1) Рецепторная серин/треонин-протеинкиназа 1

S1PR1 (Sphingosine 1-phosphate receptor 1) Сфингозин-1-фосфатный рецептор 1

SDS (sodium dodecyl sulfate) Додецилсульфат натрия

SELENBP1 (Methanethiol oxidase) Метантиолоксидаза

SRM (selected reaction monitoring) Мониторинг селективных реакций

TFF3 (Trefoil factor 3) Фактор «трилистника» 3

TLR4 (Toll-like receptor 4) Толл-подобный рецептор 4

TTR (Transthyretin) Транстиретин

TMB (Tetramethylbenzidine) Тетраметилбензидин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочкарев, В. К. Сравнительное исследование характеристик волны P300 и вызванного тета-ритма при шизофрении и расстройствах личности / В. К. Бочкарев, С. В. Солнцева, А. В. Киренская, А. А. Ткаченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 3. – С. 41-47.
2. Ветлугина, Т. П. Иммунопатология при шизофрении: итоги исследования в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ / Т. П. Ветлугина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – №. 4. – С. 5-14.
3. Ветлугина, Т. П. Клинико-динамические аспекты психонейроиммунологии (на модели шизофрении) / Т. П. Ветлугина, О. А. Лобачева, Н. Н. Найденова, А. В. Семке // Патофизиология психических расстройств. – 2006. – С. 143-154.
4. Говорун, В. М. Протеомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях / В. М. Говорун, В. Т. Иванов // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 199-215.
5. Иванова, С. А. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией / С. А. Иванова, О. Ю. Федоренко, Л. П. Смирнова, А. В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1. – С.12-16.
6. Иванова, С. А., Бохан, Н. А. Основные нейротрансмиттерные гипотезы шизофрении. В книге: Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход. Корнетова Е. Г., Семке А. В., Корнетов А. Н., Иванова С. А., Лобачева О. А., Семенюк К. А., Бойко А. С., Бохан Н. А. Томск: 2018. – С. 85-104.
7. Какурина, Г. В. Характеристика протеома биологических жидкостей при плоскоклеточных карциномах головы и шеи / Г. В. Какурина, И. В. Кондакова, Е. Л. Чойнзонов // Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 33-37.
8. Клюшник, Т.П. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении / Т. П. Клюшник, А. Н. Бархатова, В. С. Шешенин, Л. В. Андросова, С. А. Зозуля, И.Н. Отман, В.В. Почуева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 2. – С. 53-59.
9. Клюшник, Т.П. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели) / Т.П. Клюшник, А.Б. Смулевич, С.А. Зозуля, Е.И. Воронова // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. № 1. – С. 6-15.

10. Корнетова, Е. Г. Современные вопросы и перспективы изучения шизофрении с ведущей негативной симптоматикой / Е. Г. Корнетова, А. В. Семке // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Том 13, №1. – С. 5-13.
11. Корнетова, Е. Г. Шизофрения с преобладанием негативных нарушений: клинико-конституциональные закономерности, адаптация, терапия: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.01.06 / Корнетова Елена Георгиевна. – Томск, 2016. – 447 с.
12. Корнетова, Е. Г. Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход / Е. Г. Корнетова, А. В. Семке, А. Н. Корнетов [и др.] – Томск: Изд-во ООО «Интегральный переплет», 2018. – 174 с.
13. Конорева, А.Е. Кататония: патофизиология, диагностика и современные подходы к лечению / А. Е. Конорева, Э. Э. Цукарзи, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 4. – С. 2-10.
14. Коцюбинский, А. П. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы Часть 1. Уязвимость-диатез-стресс / А. П. Коцюбинский, А. Н. Еричев, В. О. Клайман, О. Д. Шмонина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева. – 2016. – №. 2. – С. 3-7.
15. Лебедев, А. Т. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов / А. Т. Лебедев, К. А. Артеменко, Т. Ю. Самгина // Москва: Техносфера, 2012.
16. Левчук, Л. А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств / Л. А. Левчук, Н. М. Вялова, Е. В. Михалицкая, А. А. Семкина, С. А. Иванова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 58.
17. Лисица, А. В. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам / А. В. Лисица, Е. А. Пономаренко, П. Г. Лохов, А. И. Арчаков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 255-260.
18. Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С. Н. Мосолов. – М., 2001. – 238 с.
19. Мурашко, А. А. Клинические и эпидемиологические характеристики расстройств психотического спектра, ассоциированных с антителами к NMDA рецепторам: протокол исследования / А. А. Мурашко, Е. М. Кирьянова, Л. И. Сальникова, В. А. Спектор // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30. № 3. – С. 37-42.
20. Незнанов, Н.Г. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований / Н. Г. Незнанов, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов, Д. С. Филиппов, А. О. Кибитов, Г. Э. Мазо //

Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – №. 2. – С. 3-15.

21. Никитина, В. Б. Нейроиммуноэндокринные нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости / В. Б. Никитина, О. А. Лобачева, Т. П. Ветлугина, М. М. Аксенов, В. Ф. Лебедева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – Т. 2. – №. 99. – С. 45-55.
22. Николаев, Е. Н. Масс-спектрометрия в протеомике. Применение масс-спектрометров с высокой точностью измерения масс в исследованиях молекулярного полиморфизма протеомов / Е. Н. Николаев // В кн.: Молекулярный полиморфизм человека. М.: Российский университет дружбы народов. – 2007. – С. 1-8.
23. Пашковский, В.И. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит: актуальные литературные данные, разбор и анализ клинического случая / В.И. Пашковский, С.А. Макаров, А.И. Кальбус, Д.И. Андрейченко, О.В. Жогалева, В.И. Гришин, Н.В. Енотова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11. № 2. – С. 234-244.
24. Смирнова, Л. П. Содержание рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке больных параноидной шизофренией и аффективными расстройствами / Л. П. Смирнова, А. А. Серегин, Е. М. Дмитриева, С. Н. Васильева, А. В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. –2019. – № 4 (105). – С. 12-18.
25. Солонский, А.В. Нейроморфологические и молекулярные эффекты этанола / А. В. Солонский, В. Д. Прокопьева, Е. Г. Ярыгина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – № 2. – С. 28-32.
26. Сорокина, С. Ю. Базы данных как инструмент анализа больших массивов данных о взаимодействиях молекулярно-биологических объектов / С. Ю. Сорокина, В. Н. Купцов, Ю. Н. Урбан, А. В. Фокин, С. В. Поярков, М. Ю. Иванков, А. И. Мельников, А. М. Куликов // Известия РАН. Серия биологическая. – 2013. – № 3. – С. 261-272.
27. Узбеков, М. Г. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода / М. Г. Узбеков, И. Я. Гурович, С. А. Иванова // Социальная и клиническая психиатрия – 2016 – Т. 26. – №. 1. – С. 5-11.
28. Щербакова, И. В. Провоспалительные маркеры при шизотипическом расстройстве / И.В. Щербакова, А.М. Гонопольский, А.Б. Жерехов // Академический журнал западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 45.
29. Шмуклер, А. Б. Шизофрения / А. Б. Шмуклер. – М.: ГЭОТАР: Медиа. – 2017. – С.176

30. Шмуклер, А.Б. Случай анти-NMDA-рецепторного энцефалита с клинической картиной фебрильной кататонии / А.Б. Шмуклер, А.А. Ивашкина, А.А. Мурашко // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. № 4. – С. 266-272.
31. Экман, Р. Масс-спектрометрия: аппаратура, толкование и приложения / Р. Экман, Е. Зильберинг, Э. Вестман-Бринкмальм, А. Край. – Москва.: Техносфера, 2013.
32. Adkins, J. N. Toward a human blood serum proteome: analysis by multidimensional separation coupled with mass spectrometry / J. N. Adkins, S. M. Varnum, K. J. Auberry, R. J. Moore, N. H. Angell, R. D. Smith, D. L. Springer // Molecular and Cellular Proteomics. – 2002. – Vol. 1, № 12. – P. 947-955.
33. Adriano, F. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis / F. Adriano, C. Caltagirone, G. Spalletta // Neuroscientist. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 180-200.
34. Aebersold, R. Mass spectrometry-based proteomics / R. Aebersold, M. Mann // Nature. – 2003. – Vol. 422, № 6928. – P. 198-207.
35. Ahmed, A. O. Schizophrenia heterogeneity revisited: Clinical, cognitive, and psychosocial correlates of statistically-derived negative symptoms subgroup / A. O. Ahmed, G. P. Strauss, R. W. Buchanan, B. Kirkpatrick, W. T. Carpenter // J Psychiatr Res. – 2018. – Vol. 97. – P. 8-15.
36. Amar, S. Copy number variation of the SELENBP1 gene in schizophrenia / S. Amar, O. Ovadia, W. Maier, R. Ebstein, R. H. Belmaker, D. Mishmar, G. Agam // Behav Brain Funct. – 2010. – Vol. 6. – P. 40.
37. Amberger, J. S. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes / J. S. Amberger, A. Hamosh // Curr Protoc Bioinformatics. – 2017. – Vol. 58 – P.1.2.1-1.2.12.
38. An der Heiden, W. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia / W. An der Heiden, A. Leber, H. Hafner // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2016. – Vol. 266, № 5. – P. 387-396.
39. Anderson, A. E. Measuring pathology using the PANSS across diagnoses: Inconsistency of the positive symptom domain across schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorder / A. E. Anderson, M. Mansolf, S. P. Reise, A. Savitz, G. Salvadore, Q. Li, R. M. Bilder // Psychiatry Res. – 2017. – Vol. 258. – P. 207-216.
40. Anderson, L. Quantitative mass spectrometric multiple reaction monitoring assays for major plasma proteins / L. Anderson, C. L. Hunter // Mol Cell Proteomics. – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 573-588.

41. Anderson, N. L. Proteome and proteomics: new technologies, new concepts, and new words / N. L. Anderson, N. G. Anderson // Electrophoresis. – 1998. – Vol. 19, № 11. – P. 1853-1861.
42. Arabska, J. The association between serum levels of TNF-alpha and IL-6 in schizophrenic patients and their metabolic status - A case control study / J. Arabska, D. Strzelecki, E. Kozłowska, E. Brzezińska-Błaszczyk, A. Wysokiński // J Neuroimmunol. – 2020. – Vol. 347. – P. 577344.
43. Arango, C. At issue: stress, hippocampal neuronal turnover, and neuropsychiatric disorders / C. Arango, B. Kirkpatrick, J. Koenig // Schizophr Bull. – 2001. – Vol. 27, № 3. – P. 477-80.
44. Archakov, A. Recent advances in proteomic profiling of human blood: clinical scope / A. Archakov, A. Lisitsa, E. Ponomarenko, V. Zgoda // Expert Review of Proteomics. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 111-113.
45. Auclair, N. Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons / N. Auclair, S. Otani, P. Soubrie, F. Crepel // Journal Neurophysiology. – 2000. – Vol. 83. – P. 3287-3293.
46. Axelson, D. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study / D. Axelson, B. Goldstein, T. Goldstein, K. Monk, H. Yu, M.B. Hickey, D. Sakolsky, R. Diler, D. Hafeman, J. Merranko, S. Iyengar, D. Brent, D. Kupfer, B. Birmaher //Am J Psychiatry. – 2015. – Vol. 172, № 7. – P. 638-646.
47. Aye, L. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways / L. Aye, S. Lager, V. I. Ramirez, F. Gaccioli, D. J. Dudley, T. Jansson, T. L. Powell // Biology of Reproduction. – 2014. – Vol. 90, № 6. – P. 129.
48. Babcock, T. A. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells / T. A. Babcock, J. M. Carlin // Cytokine. – 2000. – Vol. 12, № 6. – P. 588-594.
49. Bach, D. R. Elevated bilirubin in acute and transient psychotic disorder / D. R. Bach, J. Kindler, W. K. Strik // Pharmacopsychiatry. – 2010. – Vol. 43. – P. 12-16.
50. Baranova, A. The Chromosome-centric Human Proteome Project at FEBS Congress / E. Ponomarenko, A. Baranova, A. Lisitsa, J. P. Albar, A. Archakov // Proteomics. – 2014. – Vol. 14, № 2-3. – P. 147-152.
51. Batinic, B. Cognitive Models of Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia and Implications for Treatment / Batinic B.Psychiatr Danub. – 2019. – Vol. 31. – P. 181-184.

52. Baumgartner, C. Bioinformatic-driven search for metabolic biomarkers in disease / C. Baumgartner, M. Osl, M. Netzer, D. Baumgartner // J Clin Bioinformatics. – 2011. – Vol. 1. – P. 2.
53. Bechdolf, A. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder / A. Bechdolf, A. Ratheesh, S. J. Wood, T. Tecic, P. Conus, B. Nelson, S. M. Cotton, A. M. Chanen, G. P. Amminger, S. Ruhrmann, F. Schultze-Lutter, J. Klosterkötter, P. Fusar Poli, A. R. Yung, M. Berk, P. D. McGorry // Curr Pharm Des. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 358-375.
54. Beggiato, S. Endogenous kynurenic acid regulates extracellular GABA levels in the rat prefrontal cortex / S. Beggiato, S. Tanganelli, K. Fuxe, T. Antonelli, R. Schwarcz, L. Ferraro // Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 82. – P. 11-18.
55. Benes, F. M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars / F. M. Benes, B. Lim, D. Matzilevich, J. P. Walsh, S. Subburaju, M. Minns // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – Vol. 104, № 24. – P. 10164-10169.
56. Bentall, R. P. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey / R. P. Bentall, S. Wickham, M. Shevlin, F. Varese // Schizophr Bull. – 2012. – Vol. 38, №4. – P. 734-740.
57. Beumer, W. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome / W. Beumer, R. C. Drexhage, H. De Wit, M. A. Versnel, H. A. Drexhage, D. Cohen // Psychoneuroendocrinology. – 2012. – Vol. 37, № 12. – P. 1901-1911.
58. Bhosale, S. D. Mass Spectrometry-Based Serum Proteomics for Biomarker Discovery and Validation / S. D. Bhosale, R. Moulder, P. Kouvonen, R. Lahesmaa, D. R. Goodlett // Methods Mol Biol. – 2017. – Vol. 1619. – P. 451-466.
59. Binda, A. V. D2 and D3 dopamine receptor cell surface localization mediated by interaction with protein 4.1N / A. V. Binda, N. Kabbani, R. Lin, R. Levenson // Mol Pharmacol. – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 507-513.
60. Bitsanis, D. Gestational Diabetes Mellitus Enhances Arachidonic and Docosahexaenoic Acids in Placental Phospholipids / D. Bitsanis, K. Ghebremeskel, T.Moodley, M. A. Crawford, O. Djahanbakhch // Lipids. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 341-346.
61. Boerrigter, D. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder / D. Boerrigter, T. W. Weickert, R. Lenroot, M. O'Donnell, C. Galletly, D. Liu, M. Burgess, R. Cadiz, I. Jacomb, V. S. Catts, S. G. Fillman, C. S. Weickert // J Neuroinflammation. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 188.

62. Boksa, P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models / P. Boksa // Brain, Behavior, and Immunity. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 881-897.
63. Boksha, I.S. Enzymes of glutamate system / I.S. Boksha, O.K. Savushkina, E.B. Tereshkina, T.A. Prokhorova, E.B. Mukaetova-Ladinska // Neuromethods. – 2018. – Vol. 130. – P. 469-506.
64. Bora, E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia / E. Bora // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25. – P. 158-168.
65. Bora, E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: considering the role of heterogeneity / E. Bora // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2016. – Vol. 70. – P. 424-433.
66. Bora, E. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis / E. Bora // Psychol Med. – 2019. – Vol. 49, №12. – P. 1971-1979.
67. Braidy, N. Potential Mechanism of Cellular Uptake of the Excitotoxin Quinolinic Acid in Primary Human Neurons / N. Braidy, H. Alicajic, D. Pow, J. Smith, B. E. Jugder, B. J. Brew, J. A. Nicolazzo, G. J. Guillemin // Mol Neurobiol. – 2021. – Vol. 58, № 1. – P. 34-54.
68. Breuza, L. The UniProtKB guide to the human proteome / L. Breuza, S. Poux, A. Estreicher, M. L. Famiglietti, M. Magrane, M. Tognolli, A. Bridge, D. Baratin, N. Redaschi, UniProt Consortium // Database (Oxford). – 2016. – Vol. 2016. – P. bav120.
69. Brown, A. S. A. E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia / A. S. Brown, P. Cohen, J. Harkavy-Friedman, V. Babulas, D. Malaspina, J. M. Gorman, E. S. Susser // Biological Psychiatry. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 473-486.
70. Bruderer, R. Analysis of 1508 plasma samples by capillary-flow data-independent acquisition profiles proteomics of weight loss and maintenance / R. Bruderer, J. Muntel, S. Muller, O. M. Bernhardt, T. Gandhi, O. Cominetti, C. Macron, J. Carayol, O. Rinner, A. Astrup, W. H. M. Saris, J. Hager, A. Valsesia, L. Dayon, L. Reiter // Mol. Cell. Proteomics. – 2019. – Vol. 18, № 6. – P. 1242-1254.
71. Bucurenciu, I. Nanodomain coupling between Ca2+ channels and Ca2+ sensors promotes fast and efficient transmitter release at a cortical GABAergic synapse / I. Bucurenciu, A. Kulik, B. Schwaller, M. Frotscher, P. Jonas // Neuron. – 2008. – Vol. 57, № 4. – P. 536-545.

72. Buka, S. L. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis," / S. L. Buka, M. T. Tsuang, E. F. Torrey, M. A. Klebanoff, R. L. Wagner, R. H. Yolken // Brain Behaviour and Immunity. – 2001. – Vol. 15. – P. 411-420.
73. Burgess, H. A. Alternative splice variants of doublecortin-like kinase are differentially expressed and have different kinase activities / H. A. Burgess, O. Reiner // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277, № 20. – P. 17696-17705.
74. Caballero, A. Downregulation of parvalbumin expression in the prefrontal cortex during adolescence causes enduring prefrontal disinhibition in adulthood/ A. Caballero, E. Flores-Barrera, D. R. Thomases, K. Y. Tseng // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45. – P. 1527-1535.
75. Çakici, N. Altered peripheral blood compounds in drug-naive first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis / N. Çakici, A. L. Sutterland, B. W. J. H. Penninx, V. A. Dalm, L. de Haan, N. J. M. van Beveren // Brain Behav Immun. – 2020. – Vol. 88. – P. 547-558.
76. Canazza, I. Effect of the novel synthetic cannabinoids AKB48 and 5F-AKB48 on "tetrad", sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice. In vitro and in vivo pharmacological studies / I. Canazza, A. Ossato, C. Trapella, A. Fantinati, M. A. De Luca, G. Margiani, F. Vincenzi, C. Rimondo, F. Di Rosa, A. Gregori, K. Varani, P. A. Borea, G. Serpelloni, M. Marti // Psychopharmacology. – 2016. – Vol. 233. – P. 3685-3709.
77. Cannon, M. Priming the brain for psychosis: maternal inflammation during fetal development and the risk of later psychiatric disorder / M. Cannon, M. C. Clarke, D. R. Cotter // Am J Psychiatry. – 2014. – Vol. 171. – P. 901-905.
78. Cannon, T. D. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk / T. D. Cannon, Y. Chung, G. He, D. Sun, A. Jacobson, T. G. van Erp, S. McEwen, J. Addington, C. E. Bearden, K. Cadenhead, B. Cornblatt, D. H. Mathalon, T. McGlashan, D. Perkins, C. Jeffries, L. J. Seidman, M. Tsuang, E. Walker, S. W. Woods, R. Heinssen, North American Prodrome Longitudinal Study Consortium // Biological psychiatry. – 2015. – Vol. 77. – P. 147-157.
79. Celio, M. R. Perineuronal nets--a specialized form of extracellular matrix in the adult nervous system / M. R. Celio, I. Blümcke // Brain Res Brain Res Rev. – 1994. – Vol. 19 № 1. – P. 128-145.

80. Cervenka, I. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health / I. Cervenka, L. Z. Agudelo, J. L. Ruas // Science. – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. eaaf9794.
81. Chait, B. T. Chemistry. Mass spectrometry: bottom-up or top-down? / B. T. Chait // Science. – 2001. – Vol. 314. – P. 65-66.
82. Chakraborty, N. Contributions of Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) on Cerebral Neurobiology: An Integrated Omics Approach With Epigenomic Focus / N. Chakraborty, S. Muhie, R. Kumar, A. Gautam, S. Srinivasan, B. Sowe, G. Dimitrov, S. A. Miller, M. Jett, R. Hammamieh // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2017. – Vol. 42. – P. 84-94.
83. Chan, M. K. Converging evidence of blood-based biomarkers for schizophrenia: an update / M. K. Chan, P. C. Guest, Y. Levin, Y. Umrania, E. Schwarz, S. Bahn, H. Rahmoune // Int Rev Neurobiol. – 2011. – Vol. 101. – P. 95-144.
84. Chan, M. K. Development of a blood-based molecular biomarker test for identification of schizophrenia before disease onset / M. K. Chan, M. O. Krebs, D. Cox, P. C. Guest, R. H. Yolken, H. Rahmoune, M. Rothermundt, J. Steiner, F. M. Leweke, N. J. van Beveren, D. W. Niebuhr, N. S. Weber, D. N. Cowan, P. Suarez-Pinilla, B. Crespo-Facorro, C. Mam-Lam-Fook, J. Bourgin, R. J. Wenstrup, R. R. Kaldate, J. D. Cooper, S. Bahn // Transl Psychiatry. – 2015. – Vol. 5. – P. e601.
85. Charlson, F. J. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 / F. J. Charlson, A. J. Ferrari, D. F. Santomauro, S. Diminic, E. Stockings, J. G. Scott, J. J. McGrath, H. A. Whiteford // Schizophr Bull. – 2018. – Vol. 44, № 6. – P. 1195-1203.
86. Chau, E. J. Downregulation of plasma SELENBP1 protein in patients with recent-onset schizophrenia / E. J. Chau, M. S. Mostaid, V. Cropley, P. McGorry, C. Pantelis, C. A. Bousman, I. P. Everall // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2018. – Vol. 85. – P. 1-6.
87. Chavarría-Siles, I. Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia / I. Chavarría-Siles, J. Contreras-Rojas, E. Hare, C. Walss-Bass, P. Quezada, A. Dassori, S. Contreras, R. Medina, M. Ramírez, R. Salazar, H. Raventos, M. A. Escamilla // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2008. – Vol. 147, № 3. – P. 279-284.
88. Chen, C. Protein Bioinformatics Databases and Resources / C. Chen, H. Huang, C. H. Wu // Methods Mol Biol. – 2017. – Vol. 558. – P. 3-39.

89. Chen, C. Y. TLR3 downregulates expression of schizophrenia gene Disc1 via MYD88 to control neuronal morphology / C. Y. Chen, H. Y. Liu, Y. P. Hsueh // EMBO Rep. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 169-183.
90. Chen, D. J. Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation / D.J. Chen, M. Gao, F. F. Gao, Q. X. Su, J. Wu // Acta Pharmacol Sin. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 312-316.
91. Cheng, B. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults / B. Cheng, M. P. Mattson // Brain Res. – 1994. – Vol. 640. – P. 56-67.
92. Cheng, S. An atlas of genetic correlations between psychiatric disorders and human blood plasma proteome / S. Cheng, F. Guan, M. Ma, L. Zhang, B. Cheng, X. Qi, C. Liang, P. Li, O. P. Kafle, Y. Wen, F. Zhang // Eur Psychiatry. – 2020. – Vol. 63, № 1. – P. e17.
93. Chiappelli, J. Stress-induced increase in kynurenic acid as a potential biomarker for patients with schizophrenia and distress intolerance / J. Chiappelli, A. Pocivavsek, K. L. Nugent, F. M. Notarangelo, P. Kochunov, L. M. Rowland, R. Schwarcz, L. E. Hong // JAMA Psychiatry. – 2014. – Vol. 71. – P. 761-768.
94. Chue, P. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options / P. Chue, J. K. Lalonde // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2014. – Vol. 10. – P. 777-789.
95. Chung, D. W. Dysregulated ErbB4 splicing in schizophrenia: selective effects on parvalbumin expression / D. W. Chung, D. W. Volk, D. Arion, Y. Zhang, A. R. Sampson, D. A. Lewis // Am J Psychiatry. – 2016. – Vol. 173. – P. 60-68.
96. Coleman, S. K. Surface Expression of GluR-D AMPA Receptor Is Dependent on an Interaction between Its C-Terminal Domain and a 4.1 Protein / S. K. Coleman, C. Cai, D. G. Mottershead, J. P. Haapalahti, K. Keinänen // J Neurosci. – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 798-806.
97. Comes, A. L. Proteomics for blood biomarker exploration of severe mental illness: pitfalls of the past and potential for the future / A. L. Comes, S. Papiol, T. Mueller, P. E. Geyer, M. Mann, T. G. Schulze // Transl Psychiatry. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 160.
98. Connor, T. J. Induction of indolamine 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN-gamma? / T. J. Connor, N. Starr, J. B. O'Sullivan, A. Harkin // Neurosci Letter. – 2008. – Vol. 441, № 1. – P. 29-34.
99. Contos, J. J. Characterization of lpa(2) (Edg4) and lpa(1)/lpa(2) (Edg2/Edg4) lysophosphatidic acid receptor knockout mice: signaling deficits without obvious phenotypic abnormality attributable to lpa(2) / J. J. Contos, I. Ishii, N. Fukushima, M. A.

Kingsbury, X. Ye, S. Kawamura, J. H. Brown, J. Chun // Mol Cell Biol. – 2002. – Vol. 22, № 19. – P. 6921-6929.

100. Corsi-Zuelli, F. Cytokine profile in first-episode psychosis, unaffected siblings and community-based controls: the effects of familial liability and childhood maltreatment / F. Corsi-Zuelli, C. M. Loureiro, R. Shuhama, H. A. Fachim, P. R. Menezes, P. Louzada-Junior, V. Mondelli, C. M. Del-Ben // Psychol Med. – 2020. – Vol. 50, № 7. – P. 1139-1147.

101. Costello, C. E. Time, life ... and mass spectrometry. New techniques to address biological questions / C. E. Costello // Biophys Chem. – 1997 – Vol. 68. – P. 173-88.

102. Covington, H. E. 3rd. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors / H. E. 3rd Covington, I. Maze, Q. C. LaPlant, V. F. Vialou, Y. N. Ohnishi, O. Berton, D. M. Fass, W. Renthal, A. J. 3rd Rush, E. Y. Wu, S. Ghose, V. Krishnan, S. J. Russo, C. Tamminga, S. J. Haggarty, E. J. Nestler // J. Neurosci. – 2009. – Vol. 29, № 37. – P. 11451-11460.

103. Crabtree, G. W. Synaptic plasticity, neural circuits, and the emerging role of altered short-term information processing in schizophrenia / G. W. Crabtree, J. A. Gogos // Front Synaptic Neurosci. – 2014. – Vol. 6. – P. 1-27.

104. Cui, H. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia: a systematic review / H. Cui, Y. Jin, J. Wang, X. Weng, C. Li // Shanghai Arch. Psychiatry. – 2012. – Vol. 24. – P. 250-261.

105. Das, S. K. Testing the stress-vulnerability hypothesis in ICD-10-diagnosed acute and transient psychotic disorders / S. K. Das, S. Malhotra, D. Basu, R. Malhotra // Acta Psychiatr Scand. – 2001. – Vol. 104. – P. 56-58.

106. Davis, J. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis / J. Davis, H. Eyre, F. N. Jacka, S. Dodd, O. Dean, S. McEwen, M. Debnath, J. McGrath, M. Maes, P. Amminger, P. D. McGorry, C. Pantelis, M. Berk // Neurosci Biobehav Rev. – 2016. – Vol. 65. – P. 185-194.

107. Davison, J. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia / J. Davison, A. O'Gorman, L. Brennan, D. R. Cotter // Schizophr Res. – 2018 – Vol. 195. – P. 32-50.

108. De Marchi, N. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia / N. De Marchi, L. De Petrocellis, P. Orlando, F. Daniele, F. Fezza, V. Di Marzo // Lipids Health Dis. – 2003. – Vol. 19. – P. 2-5.

109. Di Angelantonio, E. Efficiency and safety of varying the frequency of whole blood donation (INTERVAL): a randomised trial of 45 000 donors / E. Di Angelantonio, S. G. Thompson, S. Kaptoge, C. Moore, M. Walker, J. Armitage, W. H. Ouwehand, D. J.

Roberts, J. Danesh, INTERVAL Trial Group // Lancet. – 2017. – Vol. 390, № 10110. – P. 2360-2371.

110. Di Carlo, P. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia / P. Di Carlo, G. Punzi, G. Ursini Psychiatr Genet. – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 200-210.
111. Di Girolamo, F. Pre-analytical operating procedures for serum Low Molecular Weight protein profiling / F. Di Girolamo, J. Alessandroni, P. Somma, F. Guadagni // Proteomics. – 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 667-677.
112. Dincel, G. C. First description of enhanced expression of glia maturation factor-beta in experimental toxoplasmic encephaliti / G. C. Dincel // Journal of International Medical Research. – 2017. – Vol. 45, № 6. – P. 1670-1679.
113. Domon, B. Mass spectrometry and protein analysis / B. Domon, R. Aebersold // Science. – 2006. – Vol. 312, № 5771. – P. 212-217.
114. Dong, D. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis / D. Dong, Y. Wang, X. Chang, Y. Jiang, B. Klugah-Brown, C. Luo, D. Yao // Schizophrenia Res. – 2017. – Vol. 185. – P. 41-50.
115. Donohoe, G. Genetically predicted complement component 4A expression: effects on memory function and middle temporal lobe activation / G. Donohoe, J. Holland, D. Mothersill, S. McCarthy-Jones, D. Cosgrove, D. Harold, A. Richards, K. Mantripragada, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, WTCCC2, M. Gill, A. Corvin, D. W. Morris // Psych. Med. – 2018. – Vol. 48. – P. 1608-1615.
116. Doremus-Fitzwater, T. L. Intoxication- And Withdrawal-Dependent Expression of Central and Peripheral Cytokines Following Initial Ethanol Exposure / T. L. Doremus-Fitzwater, H. M. Buck, K. Bordner, L. Richey, M. E. Jones, T. Deak // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 2186-2198.
117. Duhig, M. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis / M. Duhig, S. Patterson, M. Connell, S. Foley, C. Capra, F. Dark, A. Gordon, S. Singh, L. Hides, J. J. McGrath, J. Scott // Aust N Z J Psychiatry. – 2015. – Vol. 49, № 7. – P. 651-659.
118. Duncan, C. E. Coregulation of genes in the mouse brain following treatment with clozapine, haloperidol, or olanzapine implicates altered potassium channel subunit expression in the mechanism of antipsychotic drug action / C. E. Duncan, A. F. Chetcuti, P. R. Schofield // Psychiatr Genet. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 226-239.

119. Durany, N. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses / N. Durany, T. Michel, R. Zochling, K. W. Boissl, F. F. Cruz-Sanchez, P. Riederer, J. Thome // Schizophr. Res. – 2011. – Vol. 52. – P. 79-86
120. Egea, J. Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection / J. Egea, I. Buendia, E. Parada, E. Navarro, R. Leon, M. G. Lopez // Biochem Pharmacol. – 2015. – Vol. 97. – P. 463-472.
121. Egerton, A. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood / A. Egerton, L. R. Valmaggia, O. D. Howes, F. Day, C. A. Chaddock, P. Allen, T. T. Winton-Brown, M. A. P. Bloomfield, S. Bhattacharyya, J. Chilcott, J. M. Lappin, R. M. Murray, P. McGuire // Schizophr Res. – 2016. – Vol. 176. – P. 171-176.
122. Egerton, A. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort / A. Egerton, C. A. Chaddock, T. T. Winton-Brown, M. A. Bloomfield, S. Bhattacharyya, P. Allen, P. K. McGuire, O. D. Howes // Biol Psychiatry. – 2013. – Vol. 74, № 2. – P. 106-112.
123. Eker, M. C. Smaller hippocampus volume is associated with short variant of 5-HTTLPR polymorphism in medication-free major depressive disorder patients / M. C. Eker, O. Kitis, H. Okur, O. D. Eker, E. Ozan, S. Isikli, N. Akarsu, A. S. Gonul // Neuropsychobiology. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 22-28.
124. El Khoury, M. A. Interactions between the cannabinoid and dopaminergic systems: Evidence from animal studies / M. A. El Khoury, V. Gorgievski, L. Moutsimilli, B. Giros, E. T. Tzavara // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2012. – Vol. 38. – P. 36-50.
125. Enache, D. Peripheral immune markers and antipsychotic non-response in psychosis / D. Enache, N. Nikkheslat, D. Fathalla, B. P. Morgan, S. Lewis, R. Drake, B. Deakin, J. Walters, S. M. Lawrie, A. Egerton, J. H. MacCabe, V. Mondelli // Schizophr Res. – 2021. – Vol. 230. – P.1-8.
126. Engler, A. Notch and Neurogenesis / A. Engler, R. Zhang, V. Taylor // Adv Exp Med Biol. – 2018. – Vol. 1066. – P. 223-234.
127. English, J. A. Blood-Based Protein Changes in Childhood Are Associated With Increased Risk for Later Psychotic Disorder: Evidence From a Nested Case-Control Study of the ALSPAC Longitudinal Birth Cohort / J. A. English, L. M. Lopez, A. O'Gorman, M. Föcking, M. Hryniewiecka, C. Scaife, S. Sabherwal, K. Wynne, P. Dicker, B. P. F. Rutten, G. Lewis, S. Zammit, M. Cannon, G. Cagney, D. R. Cotter // Schizophr Bull. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 297-306.

128. Erhardt, S. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder / S. Erhardt, L. Schwieler, S. Imbeault, G. Engberg // Neuropharmacology. – 2017. – Vol. 112(Pt B). – P. 297-306.
129. Estes, M. L. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder / M. L. Estes, A. K. McAllister // Nature Reviews Neuroscience. – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 469-486.
130. Faiad, Y. Frequency of use of the International Classification of Diseases ICD-10 diagnostic categories for mental and behavioural disorders across world regions / Y. Faiad, B. Khoury, S. Daouk, M. Maj, J. Keeley, O. Gureje, G. Reed // Epidemiol Psychiatr Sci. – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 568-576.
131. Faludi, G. Synaptic changes in the brain of subjects with schizophrenia / G. Faludi, K. Mirnics // Int J Dev Neurosci. – 2011. – Vol. 29. – P. 305-309.
132. Fan, J. Glia maturation factor-β: A potential therapeutic target in neurodegeneration and neuroinflammation / J. Fan, T. Fong, X. Chen, C. Chen, P. Luo, H. Xie // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2018. – Vol. 14. – P. 495-504.
133. Farzana, F. Neurobeachin Regulates Glutamate- and GABA-Receptor Targeting to Synapses via Distinct Pathways / F. Farzana, R. Zalm, N. Chen, K. W. Li, Seth G. N. Grant, A. B. Smit, R. F. Toonen, M. Verhage // Mol Neurobiol. – 2016. – Vol. 53. – P. 2112-2123.
134. Fazio, F. Xanthurenic acid activates mGlu2/3 metabotropic glutamate receptors and is a potential trait marker for schizophrenia / F. Fazio, L. Lionetto, M. Curto et al. // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 17799.
135. Fazzari, P. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling / P. Fazzari, A. V. Paternain, M. Valiente, R. Pla, R. Lujan, K. Lloyd, J. Lerma, O. Marín, B. Rico // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 1376-1380.
136. Feinberg, I. Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? / I. Feinberg // J Psychiat Res. – 1982. – Vol. 17. – P. 319-334.
137. Fervaha, G. Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia / G. Fervaha, K. K. Zakzanis, G. Foussias, A. Graff-Guerrero, O. Agid, G. Remington // JAMA Psychiatry. – 2014. – Vol. 71. – P. 1058-1065.
138. Fletcher-Jones, A. Protein Interactors and Trafficking Pathways That Regulate the Cannabinoid Type 1 Receptor (CB1R) / A. Fletcher-Jones, K. L. Hildick, A. J. Evans, Y. Nakamura, J. M. Henley, K. A. Wilkinson // Front Mol Neurosci. – 2020. – Vol. 13. – P. 108.

139. Flory, M. R. Advances in quantitative proteomics using stable isotope tags / M. R. Flory, T. J. Griffin, D. Martin, R. Aebersold // Trends Biotechnol. – 2002. – Vol. 20, № 12. – P. 23-29.

140. Föcking, M. Proteomic and genomic evidence implicates the postsynaptic density in schizophrenia / M. Föcking, L. M. Lopez, J. A. English, P. Dicker, A. Wolff, E. Brindley, K. Wynne, G. Cagney, D. R. Cotter // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 424-432.

141. Frodl, T. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans / T. Frodl, V. O'Keane // Neurobiol Dis. – 2013. – Vol. 52. – P. 24-37

142. Fromer, M. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks / M. Fromer, A. J. Pocklington, D. H. Kavanagh, H. J. Williams, S. Dwyer, P. Gormley, L. Georgieva, E. Rees, P. Palta, D. M. Ruderfer, N. Carrera, I. Humphreys, J. S. Johnson, P. Roussos, D. D. Barker, E. Banks, V. Milanova, S. G. Grant, E. Hannon, S. A. Rose, K. Chambert, M. Mahajan, E. M. Scolnick, J. L. Moran, G. Kirov, A. Palotie, S. A. McCarroll, P. Holmans, P. Sklar, M. J. Owen, S. M. Purcell, M. C. O'Donovan // Nature. – 2014. – Vol. 506. – P. 179-184.

143. Frye, M. A. Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders / M. A. Frye, M. Nassan, G. D. Jenkins, S. Kung, M. Veldic, B. A. Palmer, S. E. Feeder, S. J. Tye, D. S. Choi, J. M. Biernacka // Transl. Psychiatry. –2015 – Vol. 5. – P. e689.

144. Fukuwatari, T. Possibility of Amino Acid Treatment to Prevent the Psychiatric Disorders via Modulation of the Production of Tryptophan Metabolite Kynurenic Acid / T. Fukuwatari // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 5. – P. 1403.

145. Fusar-Poli, P. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? / P. Fusar-Poli, W. T. Carpenter, S. W. Woods, T. H. McGlashan // Annu Rev Clin Psychol. – 2014. – Vol. 10. – P. 155-192.

146. Gall, D. Role of calcium binding proteins in the control of cerebellar granule cell neuronal excitability: experimental and modeling studies / D. Gall, C. Roussel, T. Nieus, G. Cheron, L. Servais, E. D’Angelo, S. N. Schiffmann // Progress in Brain Research. – 2005. – Vol. 148. – P. 321-328.

147. Gallagher, D. Ankrd11 is a chromatin regulator involved in autism that is essential for neural development / D. Gallagher, A. Voronova, M. A. Zander, G. I. Cancino, A. Bramall, M. P. Krause, C. Abad, M. Tekin, P. M. Neilsen, D. F. Callen, S. W. Scherer, G.

M. Keller, D. R. Kaplan, K. Walz, F. D. Miller // Dev Cell. – 2015. – Vol. 32, № 1. – P. 31-42.

148. Gao, R. Common mechanisms of excitatory and inhibitory imbalance in schizophrenia and autism spectrum disorders / R. Gao, P. Penzes // Curr Mol Med. – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 146-167.
149. Garcia, S. Depletion of Highly Abundant Proteins of the Human Blood Plasma: Applications in Proteomics Studies of Psychiatric Disorders / S. Garcia, P. A. Baldasso, P. C. Guest, D. Martins-de-Souza // Methods Mol Biol. – 2017. – Vol. 1546. – P. 195-204.
150. García-Fuster, M. J. Monoamine receptor agonists, acting preferentially at presynaptic autoreceptors and heteroreceptors, downregulate the cell fate adaptor FADD in rat brain cortex / M. J. García-Fuster, J. A. García-Sevilla // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 89. – P. 204-214.
151. Geiger, T. Super-SILAC mix for quantitative proteomics of human tumor tissue / T. Geiger, J. Cox, P. Ostasiewicz, J.R. Wisniewski, M. Mann // Nat Methods. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 383-385.
152. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine / Gene Ontology Consortium // Nucleic Acids Res. – 2021. – Vol. 49, № D1. – P. D325-D334.
153. Genomics Consortium. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways / Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium // Nat. Neurosci. – 2015. – Vol. 18. – P. 199-209.
154. Geyer, P.E. Revisiting biomarker discovery by plasma proteomics / P. E. Geyer, L. M. Holdt, D. Teupser, M. Mann // Mol Syst Biol. – 2017. – Vol. 13. – P. 942.
155. Gianazza, E. With or without you - Proteomics with or without major plasma/serum proteins / E. Gianazza, I. Miller, L. Palazzolo, C. Parravicini, I. Eberini // J Proteomics. – 2016. – Vol. 140. – P. 62-80.
156. Gilbert, T. M. PET neuroimaging reveals histone deacetylase dysregulation in schizophrenia / T. M. Gilbert, N. R. Zürcher, C. J. Wu, A. Bhanot, B. G. Hightower, M. Kim, D. S. Albrecht, H. Y. Wey, F. A. Schroeder, A. Rodriguez-Thompson, T. M. Morin, K. L. Hart, A. M. Pellegrini, M. M. Riley, C. Wang, S. M. Stufflebeam, S. J. Haggarty, D. J. Holt, M. L. Loggia, R. H. Perlis, H. E. Brown, J. L. Roffman, J. M. Hooker // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129, № 1. P. 364-372.
157. Gillet, L. C. Targeted data extraction of the MS/MS spectra generated by data-independent acquisition: a new concept for consistent and accurate proteome analysis / L.

C. Gillet, P. Navarro, S. Tate, H. Röst, N. Selevsek, L. Reiter, R. Bonner, R. Aebersold // Mol Cell Proteomics. – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. O111 016717.

158. Girshkin, L. Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis / L. Girshkin, S. L. Matheson, A. M. Shepherd, M. J. Green // Psychoneuroendocrinology. – 2014. – Vol. 49. – P. 187-206.
159. Giuffrida, A. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms / A. Giuffrida, F. M. Leweke, C. W. Gerth, D. Schreiber, D. Koethe, J. Faulhaber, J. Klosterkötter, D. Piomelli // Neuropsychopharmacology. – 2004. – Vol. 29. – P. 2108-2114.
160. Glantz, L.A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia / L. A. Glantz, D. A. Lewis // Arch Gen Psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – P. 65-73.
161. Glatt, S. J. Comparative gene expression analysis of blood and brain provides concurrent validation of SELENBP1 up-regulation in schizophrenia / S. J. Glatt, I. P. Everall, W. S. Kremen, J. Corbeil, R. Sásik, N. Khanlou, M. Han, C. C. Liew, M. T. Tsuang // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2005. – Vol. 102. – P. 15533-15538.
162. Glausier, J. R. Dendritic spine pathology in schizophrenia / J. R. Glausier, D. A. Lewis // Neuroscience. – 2013. – Vol. 251. – P. 90-107.
163. Glynn, M. W. MHCI negatively regulates synapse density during the establishment of cortical connections / M. W. Glynn, B. M. Elmer, P. A. Garay, X. B. Liu, L. A. Needleman, F. El-Sabeawy, A. K. McAllister // Nature Neuroscience. – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 442-451.
164. Gökçe, E. Effect of Exercise on Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A BDNF Focused Approach / E. Gökçe, E. Güneş, E. Nalçaci // Noro Psikiyatr Ars. – 2019. – Vol. 56, № 4. – P. 302-310.
165. Gokhale, A. Quantitative proteomic and genetic analyses of the schizophrenia susceptibility factor dysbindin identify novel roles of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1. / A. Gokhale, J. Larimore, E. Werner, L. So, A. Moreno-De-Luca, C. Lese-Martin, V. V. Lupashin, Y. Smith, V. Faundez // J Neurosci. – 2012. – Vol. 32. – P. 3697-3711.
166. González-Quintela, A. Influence of Acute Alcohol Intake and Alcohol Withdrawal on Circulating Levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12 / A. González-Quintela, M. J. Dominguez-Santalla, L. F. Pérez, C. Vidal, S. Lojo, E. Barrio // Cytokine. – 2000. – Vol. 12, № 9. – P. 1437-1440.

167. Graff, J. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain / J. Graff, D. Rei, J. S. Guan, W. Y. Wang, J. Seo, K. M. Hennig, T. J. Nieland, D. M. Fass, P. F. Kao, M. Kahn, S. C. Su, A. Samiei, N. Joseph, S. J. Haggarty, I. Delalle, L. H. Tsai // Nature. – 2012. – Vol. 483, № 7388. – P. 222-226.
168. Gräff, J. Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories / J. Gräff, N. F. Joseph, M. E. Horn, A. Samiei, J. Meng, J. Seo, A. Rei, A. W. Bero, T. X. Phan, F. Wagner, E. Holson, J. Xu, J. Sun, R. L. Neve, R. H. Mach, S. J. Haggarty, L. H. Tsai // Cell. – 2014. – Vol. 156, № 1-2. – P. 261-276.
169. Graus, F. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus, M. J. Titulaer, R. Balu et al. // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 391-404.
170. Greco, V. Direct Assessment of Plasma/Serum Sample Quality for Proteomics Biomarker Investigation / V. Greco, C. Piras, L. Pieroni, A. Urbani // Methods Mol Biol. – 2017. – Vol. 1619. – P. 3-21.
171. Guan, J. S. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity / J. S. Guan, S. J. Haggarty, E. Giacometti, J. H. Dannenberg, N. Joseph, J. Gao, T. J. Nieland, Y. Zhou, X. Wang, R. Mazitschek, J. E. Bradner, R. A. DePinho, R. Jaenisch, L. H. Tsai // Nature. – 2009. – Vol. 459, № 7243. – P. 55-60.
172. Guest, P. C. Increased levels of circulating insulin-related peptides in first-onset, antipsychotic naïve schizophrenia patients / P. C. Guest, L. Wang, L. W. Harris, K. Burling, Y. Levin, A. Ernst, M. T. Wayland, Y. Umrania, M. Herberth, D. Koethe, J. M. van Beveren, M. Rothermundt, G. McAllister, F. M. Leweke, J. Steiner, S. Bahn // Mol Psychiatry. –2010 – Vol. 15. – P. 118-119.
173. Guidali, C. Cannabinoid CB1 receptor antagonism prevents neurochemical and behavioural deficits induced by chronic phencyclidine / C. Guidali, D. Viganò, S. Petrosino, E. Zamberletti, N. Realini, G. Binelli, T. Rubino, V. Di Marzo, D. Parolaro // Int J Neuropsychopharmacol. – 2011. – Vol. 14. – P. 17-28.
174. Guillemin, G. J. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: A paradox for neuronal protection / G. J. Guillemin, S. J. Kerr, G. A. Smythe, D. G. Smith, V. Kapoor, P. J. Armati, J. Croitoru, B. J. Brew // J. Neurochem. – 2001. – Vol. 78. – P. 842-853.
175. Guorong, M. Genetic and Neuroimaging Features of Personality Disorders: State of the Art / M. Guorong, H.Fan, C. Shen W. Wang // Neurosci Bull. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 286-306.
176. Haberland, M. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implication for disease and therapy / M. Haberland, R. L. Montgomery, E. N. Olson // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 32-42.

177. Haenisch, F. Towards a blood-based diagnostic panel for bipolar disorder / F. Haenisch, J. D. Cooper, A. Reif, S. Kittel-Schneider, J. Steiner, F. M. Leweke, M. Rothermundt, N. J. M. van Beveren, B. Crespo-Facorro, D. W. Niebuhr, D. N. Cowan, N. S. Weber, R. H. Yolken, B. W. J. H. Penninx, S. Bahn // Brain Behav Immun. – 2016. – Vol. 52. – P. 49-57.
178. Haggarty, S. J. Probing the role of HDACs and mechanisms of chromatin-mediated neuroplasticity / S. J. Haggarty, L. H. Tsai // Neurobiol Learn Mem. – 2011. – Vol. 96, № 1. – P. 41-52.
179. Hamazaki, K. Fatty Acid Composition and Fatty Acid Binding Protein Expression in the Postmortem Frontal Cortex of Patients With Schizophrenia: A Case-Control Study / K. Hamazaki, M. Maekawa, T. Toyota, Y. Iwayama, B. Dean, T. Hamazaki, T. Yoshikawa // Schizophrenia Research. – 2016. – Vol. 171, № 1-3. – P. 225-232.
180. Hampson, R. E. Cannabinoid receptor activation modifies NMDA receptor mediated release of intracellular calcium: implications for endocannabinoid control of hippocampal neural plasticity / R. E. Hampson, F. Miller, G. Palchik, S. A. Deadwyler // Neuropharmacology. – 2011 – Vol. 60, № 6. – P. 944-952.
181. Han, X. Mass spectrometry for proteomics / X. Han, A. Aslanian, J.R. Yates 3rd // Curr Opin Chem Biol. – 2008. – Vol. 12, № 5. – P. 483-90.
182. Hanash, S. Building a foundation for the human proteome: the role of the Human Proteome Organization / S. Hanash // J Proteome Res. – 2004. – Vol. 3, № 2. – P. 197-199.
183. Hany, M. Schizophrenia [Electronic resource] / M. Hany, B. Rehman, Y. Azhar, J. Chapman // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/. – Date of access: 15.02.2021.
184. Harris, J. J. Synaptic energy use and supply / J. J. Harris, R. Jolivet, D. Attwell // Neuron. – 2012. – Vol. 75. – P. 762-777.
185. Härtig, W. Cortical neurons immunoreactive for the potassium channel Kv3.1b subunit are predominantly surrounded by perineuronal nets presumed as a buffering system for cations / W. Härtig, A. Derouiche, K. Welt, K. Brauer, J. Grosche, M. Mäder, A. Reichenbach, G. Brückner // Brain Res. – 1999. – Vol. 842, № 1. – P. 15-29.
186. Hasam-Henderson, L. A. NMDA-receptor inhibition and oxidative stress during hippocampal maturation differentially alter parvalbumin expression and gamma-band activity / L. A. Hasam-Henderson, G. C. Gotti, M. Mishto, C. Klisch, Z. Gerevich, J. R. P. Geiger, R. Kovács // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 9545.

187. Hatanaka, Y. Maternal High-Fat Diet Leads to Persistent Synaptic Instability in Mouse Offspring via Oxidative Stress During Lactation / Y. Hatanaka, K. Wada, T. Kabuta // Neurochemistry International. – 2016. – Vol. 97. – P. 99-108.
188. Håvik, B. DCLK1 variants are associated across schizophrenia and attention deficit/hyperactivity disorder / B. Håvik, F. A. Degenhardt, S. Johansson, C. P. Fernandes, A. Hinney, A. Scherag, H. Lybæk, S. Djurovic, A. Christoforou, K. M. Ersland, S. Giddaluru, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, N. Craddock, T. W. Mühleisen, M. Mattheisen, B. G. Schimmelmann, T. Renner, A. Warnke, B. Herpertz-Dahlmann, J. Sinzig, Ö. Albayrak, M. Rietschel, M. M. Nöthen, C. R. Bramham, T. Werge, J. Hebebrand, J. Haavik, O. A. Andreassen, S. Cichon, V. M. Steen, L. S. Hellard // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e35424.
189. Herberth, M. Impaired glycolytic response in peripheral blood mononuclear cells of first-onset antipsychotic-naive schizophrenia patients/ M. Herberth, D. Koethe, T. M. Cheng, N. D. Krzyszton, S. Schoeffmann, P. C. Guest, H. Rahmoune, L. W. Harris, L. Kranaster, F. M. Leweke, S. Bahn// Mol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 16. – P. 849-859.
190. Hinojosa, A. E. Regulation of CCL2/MCP-1 production in astrocytes by desipramine and atomoxetine: Involvement of α2 adrenergic receptors / A. E. Hinojosa, B. García-Bueno, J. C. Leza, J. L.M. Madrigal // Brain Res Bull. – 2011. – Vol. 86, № 5-6. – P. 326-333.
191. Hohmann, A. G. Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord / A. G. Hohmann, E. M. Briley, M. Herkenham // Brain Research. – 1999. – Vol. 822. – P. 17-25.
192. Hong, S. Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates / S. Hong, E. E. Lee, A. S. Martin, B. Soontornniyomkij, V. Soontornniyomkij, C. L. Achim, C. Reuter, M. R. Irwin, L. T. Eyler, D. V. Jeste // Schizophr Res. – 2017. – Vol.181. – P. 63-69.
193. Hoofnagle, A. N. Recommendations for the generation, quantification, storage, and handling of peptides used for mass spectrometry-based assays / A. N. Hoofnagle, J. R. Whiteaker, S. A. Carr, E. Kuhn, T. Liu, S. A. Massoni, S. N. Thomas, R. R. Townsend, L. J. Zimmerman, E Boja et al // Clin Chem. – 2016. – Vol. 62.– P. 48-69.
194. Hortin, G. L. The dynamic range problem in the analysis of the plasma proteome / G. L. Hortin, D. Sviridov // J Proteome. – 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 629-636.
195. Hoseth, E. Z. A Study of TNF Pathway Activation in Schizophrenia and Bipolar Disorder in Plasma and Brain Tissue / E. Z. Hoseth, T. Ueland, I. Dieset, R. Birnbaum, J. H. Shin, J. E. Kleinman, T. M. Hyde, R. H. Mørch, S. Hope, T. Lekva, A. J. Abraityte, A. E.

Michelsen, I. Melle, L. T. Westlye, T. Ueland, S. Djurovic, P. Aukrust, D. R. Weinberger, O. A. Andreassen // Schizophr Bull. – 2017. – Vol. 43, № 4. – P. 881-890.

196. Howes, O. D. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment / O. D. Howes, J. Kambeitz, E. Kim, D. Stahl, M. Slifstein, A. Abi-Dargham, S. Kapur // Arch Gen Psychiatry. – 2012. – Vol. 69. – P. 776–786.
197. Howes, O. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective -DOPA PET imaging study / O. D. Howes, S. K. Bose, F. Turkheimer, I. Valli, A. Egerton, L. R. Valmaggia, R. M. Murray, P. McGuire // Am J Psychiatry. – 2011. – Vol. 168. – P. 1311-1317.
198. Howes, O. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century / O. Howes, R. McCutcheon, J. Stone // J Psychopharmacol. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 97-115.
199. Hyman, C. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra / C. Hyman, M. Hofer, Y. A. Barde, M. Juhasz, G. D. Yancopoulos, S. P. Squinto, R. M. Lindsay // Nature. – 1991. – Vol. 350, № 6315. – P. 230-232.
200. Insel, T. R. Rethinking schizophrenia / T. R. Insel // Nature. – 2010. – Vol. 468, № 7321. – P. 187-93.
201. Iossifov, I. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder / I. Iossifov, B. J. O'Roak, S. J. Sanders, M. Ronemus, N. Krumm, D. Levy, H. A. Stessman, K. T. Witherspoon, L. Vives, K. E. Patterson, J. D. Smith, B. Paeper, D. A. Nickerson, J. Dea, S. Dong, L. E. Gonzalez, J. D. Mandell, S. M. Mane, M. T. Murtha, C. A. Sullivan, M. F. Walker, Z. Waqar, L. Wei, A. J. Willsey, B. Yamrom, Y. H. Lee, E. Grabowska, E. Dalkic, Z. Wang, S. Marks, P. Andrews, A. Leotta, J. Kendall, I. Hakker, J. Rosenbaum, B. Ma, L. Rodgers, J. Troge, G. Narzisi, S. Yoon, M. C. Schatz, K. Ye, W. R. McCombie, J. Shendure, E. E. Eichler, M. W. State, M. Wigler // Nature. – 2014. – Vol. 515, № 7526. – P. 216-221.
202. Ishiguro, H. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia / H. Ishiguro, Y. Horiuchi, M. Ishikawa, M. Koga, K. Imai, Y. Suzuki, M. Morikawa, T. Inada, Y. Watanabe, M. Takahashi, T. Someya, H. Ujike, N. Iwata, N. Ozaki, E. S. Onaivi, H. Kunugi, T. Sasaki, M. Itokawa, M. Arai, K. Niizato, S. Iritani, I. Naka, J. Ohashi, A. Kakita, H. Takahashi, H. Nawa, T. Arinami // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 974-982.
203. Jaber, Z. Role of systems biology in brain injury biomarker discovery: neuroproteomics application / Z. Jaber, P. Aouad, M. Al Medawar, H. Bahmad, H. Abou-Abbass, H. Ghandour, S. Mondello, F. Kobeissy // Methods Mol Biol. – 2016. – Vol. 1462. – P. 157-174.

204. Jakovcevski, M. Prefrontal cortical dysfunction after overexpression of histone deacetylase 1 / M. Jakovcevski, R. Bharadwaj, J. Straubhaar, G. Gao, D. P. Gavin, I. Jakovcevski, A. C. Mitchell, S. Akbarian // Biol Psychiatry. – 2013. – Vol. 74, № 9. – P. 696-705.
205. James, P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics / P. James // Q Rev Biophys. – 1997. – Vol. 30, № 4. – P. 279-331.
206. Jamilian, M. The Effects of Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-Supplementation on Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress and Pregnancy Outcomes in Gestational Diabetes / M. Jamilian, N. Mirhosseini, M. Eslahi, F. Bahmani, M. Shokrpour, M. Chamani, Z. Asemi // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 107.
207. Jaros, J. A. Protein phosphorylation patterns in serum from schizophrenia patients and healthy controls / J. A. Jaros, D. Martins-de-Souza, H. Rahmoune, M. Rothermundt, F. M. Leweke, P. C. Guest, S. Bahn // J. Proteomics. – 2012. – Vol. 76. – P. 43-55.
208. Jassal, B. The reactome pathway knowledgebase / B. Jassal, L. Matthews, G. Viteri, C. Gong, P. Lorente, A. Fabregat, K. Sidiropoulos, J. Cook, M. Gillespie, R. Haw, F. Loney, B. May, M. Milacic, K. Rothfels, C. Sevilla, V. Shamovsky, S. Shorser, T. Varusai, J. Weiser, G. Wu, L. Stein, H. Hermjakob, P. D'Eustachio. *Nucleic Acids Res.* – 2020. – Vol. 48, № D1. – P. D498-D503.
209. Kaar, S. J. Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies / S. J. Kaar, I. Angelescu, T. R. Marques, O. D. Howes // J Neural Transm (Vienna). – 2019. – Vol. 126, № 12. – P. 1637-1651.
210. Kanazawa, T. Family-based association study of SELENBP1 in schizophrenia / T. Kanazawa, S. J. Glatt, S. V. Faraone, H. G. Hwu, H. Yoneda, M. T. Tsuang // Schizophr. Res. – 2009. – Vol.113. – P. 268-272.
211. Karas, M. Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds / M. Karas, D. Bachmann, U. Bahr, F. Hillenkamp // J. Mass Spectrom. Ion Proc. – 1987. – Vol. 78. – P. 53- 68.
212. Kasanova, Z. Early-Life Stress Affects Stress-Related Prefrontal Dopamine Activity in Healthy Adults, but Not in Individuals with Psychotic Disorder / Z. Kasanova, D. Hernaus, T. Vaessen, T. van Amelsvoort, O. Winz, A. Heinzel, J. Pruessner, F. M. Mottaghy, D. Collip, I. Myin-Germeys // PLoS One. –2016. – Vol. 11. – P. e0150746.
213. Katona, I. Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses / I. Katona, G. M. Urbán, M. Wallace, C. Ledent, K. M. Jung, D. Piomelli, K. Mackie, T. F. Freund // J Neurosci. – 2006. – Vol. 26, № 21. – P. 5628-5637.

214. Kawaguchi, Y. Fast spiking cells in rat hippocampus (CA1 region) contain the calcium-binding protein parvalbumin / Y. Kawaguchi, H. Katsumaru, T. Kosaka, C. W. Heizmann, K. Hama // Brain Res. – 1987. – Vol. 416, № 2. – P. 369-374.
215. Kawauchi, T. Molecular pathways regulating cytoskeletal organization and morphological changes in migrating neurons / T. Kawauchi, M. Hoshino // Dev Neurosci. – 2008. – Vol. 30. – P. 36-46.
216. Kay, S. R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S. R. Kay // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13, № 2. – P. 261-276.
217. Kearn, C. S. Concurrent stimulation of Cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors enhances heterodimer formation: A mechanism for receptor cross-talk? / C. S. Kearn, K. Blake-Palmer, E. Daniel, K. Mackie, M. Glass // Molecular Pharmacology. – 2005. – Vol. 67. – P. 1697-1704.
218. Kelleher, N. L. Top-down proteomics / N. L. Kelleher // Anal Chem. – 2004. – Vol. 76. – P. 197A-203A.
219. Kerjan, G. Mice lacking doublecortin and doublecortin-like kinase 2 display altered hippocampal neuronal maturation and spontaneous seizures / G. Kerjan, H. Koizumi, E. B. Han, C. M. Dubé, S. N. Djakovic, G. N. Patrick, T. Z. Baram, S. F. Heinemann, J. G. Gleeson // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2019. – Vol. 106, № 16. – P. 6766-6771.
220. Keshavan, M. S. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited / M. S. Keshavan, S. Anderson, J. W. Pettegrew. // J Psychiatr Res. –1994. – Vol. 28. – P. 239-265.
221. Kilian, S. Factors Moderating the Relationship Between Childhood Trauma and Premorbid Adjustment in First-Episode Schizophrenia / S. Kilian, J. K. Burns, S. Seedat, L. Asmal, B. Chiliza, S. Du Plessis, M. R. Olivier, M. Kidd, R. Emsley // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0170178.
222. Kim, H.J. Neurobiological effects of sphingosine 1-phosphate receptor modulation in the cuprizone model / H. J. Kim, V. E. Miron, D. Dukala, R. L. Proia, S. K. Ludwin, M. Traka, J. P. Antel, B. Soliven // FASEB J. – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 1509-1518.
223. Kim, S. I. Neuroproteomics: expression profiling of the brain's proteomes in health and disease / S. I. Kim, H. Voshol, J. van Oostrum, T. G. Hastings, M. Cascio, M. J. Glucksman // Neurochem Res. – 2004. – Vol. 29. – P. 1317-1331.
224. Kirov, G. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia / G. Kirov, A. J. Pocklington, P. Holmans, D. Ivanov, M. Ikeda, D. Ruderfer, J. Moran, K. Chambert, D. Toncheva, L. Georgieva, D. Grozeva, M. Fjodorova, R. Wollerton, E. Rees, I. Nikolov, L. N. van de

Lagemaat, A. Bayés, E. Fernandez, P. I. Olason, Y. Böttcher, N. H. Komiyama, M. O. Collins, J. Choudhary, K. Stefansson, H. Stefansson, S. G. Grant, S. Purcell, P. Sklar, M. C. O'Donovan, M. J. Owen // Mol Psychiatry. – 2012. – Vol. 17. – P. 142-153.

225. Knapp, D. J. Stress and Withdrawal From Chronic Ethanol Induce Selective Changes in Neuroimmune mRNAs in Differing Brain Sites / D. J. Knapp, K. M. Harper, B. A. Whitman, Z. Zimomra, G. R. Breese / Brain Sciences. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. E25.
226. Koganezawa, N. The role of drebrin in dendritic spines / N. Koganezawa, K. Hanamura, Y. Sekino, T. Shirao // Mol Cell Neurosci. – 2017. – Vol. 84. – P. 85-92.
227. Koizumi, H. DCLK1 phosphorylates the microtubule-associated protein MAP7D1 to promote axon elongation in cortical neurons / H. Koizumi, H. Fujioka, K. Togashi, J. Thompson, J.R. Yates 3rd, J. G. Gleeson, K. Emoto // Dev Neurobiol. – 2017. – Vol. 77, № 4. – P. 493-510.
228. Kowalczyk, M. Association of HSPA1B Polymorphisms with Paranoid Schizophrenia in a Polish Population / M. Kowalczyk, K. Kucia, A. Owczarek, R. Suchanek-Raif, W. Merk, A. Fila-Danilow, M. Paul-Samojedny, P. Choreza, J. Kowalski // Neuromolecular. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 159-169.
229. Kowalczyk, M. Association Studies of HSPA1A and HSPA1L Gene Polymorphisms With Schizophrenia / M. Kowalczyk, K. Kucia, A. Owczarek, R. Suchanek-Raif, W. Merk, M. Paul-Samojedny, J. Kowalski // Arch Med Res. – 2018. – Vol. 49, № 5. – P. 342-349.
230. Kudo, N. Plasma Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 2 (sTNFR2) Are Associated with Hippocampal Volume and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia / N. Kudo, H. Yamamori, T. Ishima, K. Nemoto, Y. Yasuda, M. Fujimoto, H. Azechi, T. Niitsu, S. Numata, M. Ikeda, M. Iyo, T. Ohmori, M. Fukunaga, Y. Watanabe, K. Hashimoto, R. Hashimoto // Int J Neuropsychopharmacol. – 2018 – Vol. 21, №7. – P. 631-639.
231. Kuida, K. Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice / K. Kuida, T. S. Zheng, S. Na, C. Kuan, D. Yang, H. Karasuyama, P. Rakic, R. A. Flavell // Nature. – 1996. – Vol. 384, № 6607. – P. 368-372.
232. Kurita, M. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity / M. Kurita, T. Holloway, A. Garcia-Bea, A. Kozlenkov, A. K. Friedman, J.L. Moreno, M. Heshmati, S. A. Golden, P. J. Kennedy, N. Takahashi, D. M. Dietz, G. Mocci, A. M. Gabilondo, J. Hanks, A. Umali, L. F. Callado, A. L. Gallitano, R. L. Neve, L. Shen, J. D. Buxbaum, M. H. Han, E. J. Nestler, J. J. Meana, S. J. Russo, J. Gonzalez-Maeso // Nat Neurosci. – 2012. – Vol. 15, № 9. – P. 1245-1254.

233. Kuswanto, C. Shared and divergent neurocognitive impairments in adult patients with schizophrenia and bipolar disorder: Whither the evidence? / C. Kuswanto, R. Chin, M. Y. Sum, S. Sengupta, A. Fagiolini, R. S. McIntyre, E. Vieta, K. Sim // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2016. – Vol. 61. – P. 66-89.
234. Laemmli, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 / U. K. Laemmli // Nature. – 1970. – Vol. 227, № 5259. – P. 680-685.
235. Lakhan, S. E. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine / S. E. Lakhan // Journal of Diagnostic Pathology. – 2006. – Vol. 27. – P. 11-13.
236. Lange, V. Selected reaction monitoring for quantitative proteomics: a tutorial / V. Lange, P. Picotti, B. Domon, R. Aebersold // Molecular systems biology. – 2008. – Vol. 4. – P. 222.
237. Laskaris, L. Brain morphology is differentially impacted by peripheral cytokines in schizophrenia-spectrum disorder / L. Laskaris, S. Mancuso, C. Shannon Weickert, A. Zalesky, G. Chana, C. Wannan, C. Bousman, B. T. Baune, P. McGorry, C. Pantelis, V. L. Cropley // Brain Behav Immun. – 2021. – Vol. S0889-1591(21)00159-8.
238. Lathia, J. D. Toll-like receptor 3 is a negative regulator of embryonic neural progenitor cell proliferation / J. D. Lathia, E. Okun, S. C. Tang, K. Griffioen, A. Cheng, M. R. Mughal, G. Laryea, P. K. Selvaraj, C. ffrench-Constant, T. Magnus, T. V. Arumugam, P. M. Mark // J Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 13978-13984.
239. Lau E. Identifying High-Priority Proteins Across the Human Diseasome Using Semantic Similarity / E. Lau, V. Venkatraman, C. T. Thomas, J. C. Wu, J. E. Van Eyk, M. P. Y. Lam // Journal of Proteome Research. – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 4267-4278.
240. Lee, H. Synapse elimination and learning rules co-regulated by MHC class I H2-Db / H. Lee, B. K. Brott, L. A. Kirkby, J. D. Adelson, S. Cheng, M. B. Feller, A. Datwani, C. J. Shatz // Nature. –2014. – Vol. 509. – P. 195-200.
241. Lee, K. H. Human zinc finger protein 161, a novel transcriptional activator of the dopamine transporter / K. H. Lee, Y. D. Kwak, D. H. Kim, M. Y. Chang, Y. S. Lee, Y. S. Lee // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 313, № 4. – P. 969-976.
242. Levenson, J. M. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus / J. M. Levenson, K. J. O'Riordan, K. D. Brown, M. A. Trinh, D. L. Molfese, J. D. Sweatt // J Biol Chem. – 2004. – Vol. 279, № 39. – P. 40545-40559.
243. Levin, Y. Global proteomic profiling reveals altered proteomic signature in schizophrenia serum / Y. Levin, L. Wang, E. Schwarz, D. Koethe, F. M. Leweke, S. Bahn // Mol Psychiatry. – 2010. – Vol. 15. – P. 1088-1100.

244. LeVine, S. M. Albumin and multiple sclerosis / S. M. LeVine // BMC Neurol. – 2016. – Vol. 16. – P. 47.
245. Leweke, F. M. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction / F. M. Leweke, D. Koethe // Addiction Biology. – 2008. – Vol. 13. – P. 264-275.
246. Lewis, D.A. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia / D. A. Lewis, A. A. Curley, J. R. Glausier, D. W. Volk // Trends Neurosci. – 2012. – Vol. 35. – P. 57-67.
247. Lewis, S. W. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia / S. W. Lewis, R. M. Murray //Journal of Psychiatric Research. – 1987. – Vol. 21. – P. 413-421.
248. Li, B. The neuregulin-1 receptor erbB4 controls glutamatergic synapse maturation and plasticity /B. Li, R. S. Woo, L. Mei, R. Malinow // Neuron. – 2007. – Vol. 54, № 4. – P. 583-597.
249. Li, J. Ankyrin repeat: a unique motif mediating protein-protein interactions / J. Li, A. Mahajan, M. D. Tsai // Biochemistry. – 2006. – Vol. 45, № 51. – P. 15168-15178.
250. Li, Y. Label-free quantitative proteomic analysis reveals dysfunction of complement pathway in peripheral blood of schizophrenia patients: evidence for the immune hypothesis of schizophrenia / Y. Li, K. Zhou, Z. Zhang, L. Sun, J. Yang, M. Zhang, B. Ji, K. Tang, Z. Wei, G. He, L. Gao, L. Yang, P. Wang, P. Yang, G. Feng, L. He, C. Wan // Mol Biosyst. – 2012. – Vol. 8. – P. 2664-2671.
251. Lim, C. K. Involvement of the kynurenine pathway in the pathogenesis of Parkinson's disease / C. K. Lim, F. J. Fernández-Gomez, N. Braidy, C. Estrada, C. Costa, S. Costa, A. Bessede, E. Fernandez-Villalba, A. Zinger, M. T. Herrero, G. J. Guillemin // Prog Neurobiol. – 2017. – Vol. 155. – P. 76-95.
252. Lim, J. Glutamate Cysteine Ligase Modifier Subunit (Gclm) Null Mice Have Increased Ovarian Oxidative Stress and Accelerated Age-Related Ovarian Failure / J. Lim, B. N. Nakamura, I. Mohar, T. J. Kavanagh, U. Luderer // Endocrinology. – 2015. – Vol. 156, № 9. – P. 3329-3343.
253. Lin, H. Cortical parvalbumin GABAergic deficits with alpha7 nicotinic acetylcholine receptor deletion: implications for schizophrenia / H. Lin, F. C. Hsu, B. H. Baumann, D. A. Coulter, S. A. Anderson, D. R. Lynch // Mol Cell Neurosci. – 2014. – Vol. 61. – P. 163-175.
254. Liotta, L. A. Clinical proteomics: written in blood / L. A. Liotta, M. Ferrari, E. Petricoin // Nature. – 2003. – Vol. 425, № 6961. – P. 905.

255. Lipka, J. Microtubule-binding protein doublecortin-like kinase 1 (DCLK1) guides kinesin-3-mediated cargo transport to dendrites / L. C. Kapitein, J. Jaworski, C. C. Hoogenraad // EMBO J. – 2016. – Vol. 35, № 3. – P. 302-318.
256. Liu, Q. Signaling pathways from cannabinoid receptor-1 activation to inhibition of N-methyl-D-aspartic acid mediated calcium influx and neurotoxicity in dorsal root ganglion neurons / Q. Liu, M. Bhat, W. D. Bowen, J. Cheng // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. –2009. – Vol. 331. – P. 1062-1070.
257. Liu, X.C. Behavioral disturbances in adult mice following neonatal virus infection or kynurenine treatment–role of brain kynurenic acid / X. C. Liu, M. Holtze, S. B. Powell, N. Terrando, M. K. Larsson, A. Persson, S. K. Olsson, F. Orhan, M. Kegel, L. Asp, M. Goiny, L. Schwieler, G. Engberg, H. Karlsson, S. Erhardt // Brain Behav Immun. – 2014. – Vol. 36. – P. 80-89.+
258. Liu, Y. Neuregulins increase alpha7 nicotinic acetylcholine receptors and enhance excitatory synaptic transmission in GABAergic interneurons of the hippocampus / Y. Liu, B. Ford, M. A. Mann, G. D. Fischbach // J Neurosci. – 2001. – Vol. 21, № 15. – P. 5660-5669.
259. Liu, Y. RIP1 kinase activity-dependent roles in embryonic development of Fadd-deficient mice / Y. Liu, C. Fan, Y. Zhang, X. Yu, X. Wu, X. Zhang, Q. Zhao, H. Zhang, Q. Xie, M. Li, X. Li, Q. Ding, H. Ying, D. Li, H. Zhang / Cell Death Differ. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 1459-1469.
260. Lo-Castro, A. Neurobehavioral phenotype observed in KBG syndrome caused by ANKRD11 mutations / A. Lo-Castro, F. Brancati, M. C. Digilio, F. G. Garaci, P. Bollero, P. Alfieri, P. Curatolo // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2013. – Vol. 162B, № 1. – P. 17-23.
261. Lopez-Castroman, J. Onset of schizophrenia diagnoses in a large clinical cohort / J. Lopez-Castroman, J. M. Leiva-Murillo, F. Cegla-Schvartzman, H. Blasco-Fontecilla, R. Garcia-Nieto, A. Artes-Rodriguez, C. Morant-Ginestar, P. Courtet, C. Blanco, F. Aroca, E. Baca-García // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 9865.
262. Lovelace, M. D. Current Evidence for a Role of the Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Multiple Sclerosis / M. D. Lovelace, B. Varney, G. Sundaram, N. F. Franco, M. L. Ng, S. Pai, C. K. Lim, G. J. Guillemin, B. J. Brew // Front Immunol. – 2016. – Vol. 7. – P. 246.
263. Lu, B. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction / B. Lu, G. Nagappan, Y. Lu // Handb Exp Pharmacol. – 2014. – Vol. 220. – P. 223-250.

264. Lu, H. C. An introduction to the endogenous cannabinoid system / H. C. Lu, K. Mackie // Biol. Psychiatry. – 2016. – Vol. 79, № 7. – P. 516-525.
265. Lupo, A. KRAB-Zinc Finger Proteins: A Repressor Family Displaying Multiple Biological Functions / A. Lupo, E. Cesaro, G. Montano, D. Zurlo, P. Izzo, P. Costanzo // Curr Genomics. – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 268-278.
266. Luque-Garcia, J. L. Sample preparation for serum/plasma profiling and biomarker identification by mass spectrometry / J. L. Luque-Garcia, T. A. Neubert // J Chromatogr A. – 2007. – Vol. 1153, № 1-2. – P. 259-276.
267. Luscher, B. GABAergic control of depression-related brain states / B. Luscher, T. Fuchs // Adv Pharmacol. – 2015. – Vol. 73. – P. 97-144.
268. Lyketsos, C. G. Psychiatric manifestations of neurologic disease: where are we headed? / C. G. Lyketsos, N. Kozauer, P. V. Rabins // Dialogues Clin Neurosci. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 111-124.
269. Ma, J. A Pilot Study of Biomarkers of Oxidative Stress in Serum and Schizophrenia / J. Ma, L. Yan, T. Guo, S. Yang, D. Ni, Y. Liu, J. Wang // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 284. – P. 112757.
270. Mahadevan, J. An exploratory study of immune markers in acute and transient psychosis / J. Mahadevan, A. Sundaresh, R. P. Rajkumar, A. Muthuramalingam, V. Menon, V. S. Negi, M G. Sridhar // Asian J Psychiatr. – 2017. – Vol. 25. – P. 219-223.
271. Mahadevan, J. An exploratory study of immune markers in acute and transient psychosis / J. Mahadevan, A. Sundaresh, R. P. Rajkumar, A. Muthuramalingam, V. Menon, V. S. Negi, M. G. Sridhar // Asian J Psychiatry. – 2017. – Vol. 25. – P. 219-223.
272. Malhotra, S. Acute and Transient Psychotic Disorders: Newer Understanding / S. Malhotra, S. Sahoo, S. Balachander // Curr Psychiatry Rep. – 2019. – Vol. 21, №11. – P. 113.
273. Malík, R. Expression of attractin and its differential enzyme activity in glioma cells / R. Malík, V. Mares, Z. Kleibl, P. Pohlreich, K. Vlasicová, A. Sedo // Biochem Biophys Res Commun. – 2001. – Vol. 284, № 2. – P. 289-294.
274. Marcellino, D. Antagonistic cannabinoid CB1/dopamine D2 receptor interactions in striatal CB1/D2 heteromers. A combined neurochemical and behavioral analysis / D. Marcellino, P. Carriba, M. Filip, A. Borgkvist, M. Frankowska, I. Bellido, S. Tanganelli, C. E. Müller, G. Fisone, C. Lluis, L. F. Agnati, R. Franco, K. Fuxe // Neuropharmacology. – 2008. – Vol. 54, № 5. – P. 815-823.

275. Marchalant, Y. Cannabinoid receptor stimulation is anti-inflammatory and improves memory in old rats / Y. Marchalant, F. Cerbai, H. M. Brothers, G. L. Wenk // Neurobiology of Aging. –2008. – Vol. 29. – P. 1894-1901.
276. Marcotte, E.M. A census of protein repeats / E. M. Marcotte, M. Pellegrini, T. O. Yeates, D. Eisenberg // J. Mol Biol. – 1999. – Vol. 293, № 1. – P. 151-160.
277. Martínez-Gras, I. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population / I. Martínez-Gras, J. Hoenicka, G. Ponce, R. Rodríguez-Jiménez, M. A. Jiménez-Arriero, E. Pérez-Hernandez, I. Ampuero, J. A. Ramos-Atance, T. Palomo, G. Rubio // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2006. – Vol. 256, № 7. – P. 437-441.
278. Martins-de-Souza, D. Biomarkers for psychiatric disorders: where are we standing? / D. Martins-de-Souza // Dis Markers. – 2013. – Vol. 35. – P. 1-2.
279. Martins-de-Souza, D. Proteome analyses of cultured astrocytes treated with MK-801 and clozapine: similarities with schizophrenia / D. Martins-de-Souza, M. Lebar, C. W. Turck // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2011. – Vol. 261. – P. 217-228.
280. Martins-de-Souza, D. The role of energy metabolism dysfunction and oxidative stress in schizophrenia revealed by proteomics / D. Martins-de-Souza, L. W. Harris, P. C. Guest, S. Bahn // Antioxid Redox Signal. – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 2067-2079.
281. McCarthy, S. E. De novo mutations in schizophrenia implicate chromatin remodeling and support a genetic overlap with autism and intellectual disability / S. E. McCarthy, J. Gillis, M. Kramer, J. Lihm, S. Yoon, Y. Berstein, M. Mistry, P. Pavlidis, R. Solomon, E. Ghiban, E. Antoniou, E. Kelleher, C. O'Brien, G. Donohoe, M. Gill, D. W. Morris, W. R. McCombie, A. Corvin // Mol Psychiatry. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 652-658.
282. McCoy, M.K. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease / M. K. McCoy, M. G. Tansey // J Neuroinflammation. – 2008. – Vol. 5. – P. 45.
283. McGuire, P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery / P. McGuire, O. D. Howes, J. Stone, P. Fusar-Poli // Trends Pharmacol Sci. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 91-98.
284. McNally, J. M. Gamma band oscillations: a key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities / J. M. McNally, R. W. McCarley // Curr Opin Psychiatry. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 202-210.
285. Mechoulam, R. The endocannabinoid system and the brain / R. Mechoulam, Parker L. A. // Annu. Rev. Psychol. – 2013. – Vol. 64. – P. 21-47.

286. Melis, M. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors / M. Melis, M. Pistis, S. Perra, A. L. Muntoni, G. Pillolla, G. L. Gessa // J Neurosci. – 2004. – Vol. 24. – P. 53-62.
287. Meng, H. Death-domain dimerization-mediated activation of RIPK1 controls necroptosis and RIPK1-dependent apoptosis / H. Meng, Z. Liu, X. Li, H. Wang, T. Jin, G. Wu, B. Shan, D.E. Christofferson, C. Qi, Q. Yu, Y. Li, J. Yuan // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2018. – Vol. 115. – P. E2001-E2009.
288. Mi, H. PANTHER version 14: more genomes, a new PANTHER GO-slim and improvements in enrichment analysis tools / H. Mi, X. Huang, A. Muruganujan, H. Tang, C. Mills, D. Kang, P. D. Thomas. Nucleic Acids Res. – 2019. – Vol. 47, № D1. – P. D419-D426.
289. Michaely, P. The ANK repeat: A ubiquitous motif involved in macromolecular recognition / P. Michaely, V. Bennett // Trends Cell Biol. –1992. – Vol. 2, № 5. – P. 127-129.
290. Miller, A. C. Neurobeachin is required postsynaptically for electrical and chemical synapse formation / A. C. Miller, L. H. Voelker, A. N. Shah, C. B. Moens // Curr Biol. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 16-28.
291. Miller, D.W. Effects of MK-801 on spontaneous and amphetamine-stimulated dopamine release in striatum measured with in vivo microdialysis in awake rats / D. W. Miller, E. D. Abercrombie // Brain Res Bull. – 1996. – Vol. 40, № 1. – P. 57-62.
292. Miller, L. K. The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications / L. K. Miller, L. A. Devi // Pharmacol. Rev. – 2011. – Vol. 63. – P. 461-470.
293. Miyaguchi K. Localization of selenium-binding protein at the tips of rapidly extending protrusions / K. Miyaguchi // Histochem. Cell Biol. – 2004. – Vol.121. – P. 371-376.
294. Mondelli, V. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis / V. Mondelli, C. M. Pariante, S. Navari, M. Aas, A. D'Albenzio, M. Di Forti, R. Handley, N. Hepgul, T. R. Marques, H. Taylor, A. S. Papadopoulos, K. J. Aitchison, R. M. Murray, P. Dazzan // Schizophr. Res. – 2010. – Vol. 119. – P. 75-78.
295. Mongan D. Development of Proteomic Prediction Models for Transition to Psychotic Disorder in the Clinical High-Risk State and Psychotic Experiences in Adolescence / D. Mongan, M. Föcking, C. Healy, S. R. Susai, M. Heurich, K. Wynne, B. Nelson, P. D.

McGorry, G. P. Amminger, Me. Nordentoft, M.-O.Krebs, A. Riecher-Rössler, et al. // JAMA Psychiatry. – 2020 – P. e202459.

296. Morishita, H. Interneuron epigenomes during the critical period of cortical plasticity: Implications for schizophrenia / H. Morishita, M. Kundakovic, L. Bicks, A. Mitchell, S. Akbarian // Neurobiol Learn Mem. – 2015. – Vol. 124. – P. 104-110.
297. Morris, M. J. Loss of histone deacetylase 2 improves working memory and accelerates extinction learning / M. J. Morris, M. Mahgoub, E. S. Na, H. Pranav, L. M. Monteggia // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33, № 15. – P. 6401-6411.
298. Mosavi, L. K. The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition / L. K. Mosavi, T. J. Cammett, D. C. Desrosiers, Z. Y. Peng // Protein Sci. – 2004. – Vol. 13. – P. 1435–1448.
299. Müller, M. Parvalbumin Is a Mobile Presynaptic Ca2+ Buffer in the Calyx of Held that Accelerates the Decay of Ca2+ and Short-Term Facilitation Articles / M. Müller, F. Felmy, B. Schwaller, R. Schneggenburger // Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 27, № 9. – P. 2261-2271.
300. Murray, A. J. Parvalbumin-positive interneurons of the prefrontal cortex support working memory and cognitive flexibility / A. J. Murray, M. U. Woloszynowska-Fraser, L. Ansel-Bollepalli, K. L. Cole, A. Foggetti, B. Crouch, G. Riedel, P. Wulff // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 16778.
301. Murray, R. M. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis / R. M. Murray, V. Bhavsar, G. Tripoli, O. Howes // Schizophrenia Bulletin. – 2017. – Vol. 43, №. 6. – P. 1190-1196.
302. Nair, R. Neurobeachin regulates neurotransmitter receptor trafficking to synapses / R. Nair, J. Lauks, S. Jung, N. E. Cooke, H. de Wit, N. Brose, M. W. Kilimann, M. Verhage, J. Rhee // J Cell Biol. – 2013. – Vol. 200, № 1. – P. 61-80.
303. Naryzhny, S. N. Combination of virtual and experimental 2DE together with ESI LC-MS/MS gives a clearer view about proteomes of human cells and plasma / S. N. Naryzhny, V. G. Zgoda, M. A. Maynskova, S. E. Novikova, N. L. Ronzhina, I. V. Vakhrushev, E. V. Khryapova, A. V. Lisitsa, O. V. Tikhonova, E. A. Ponomarenko, A. I. Archakov // Electrophoresis. – 2016. – Vol. 37. – P. 302-309.
304. Neto, F. L. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence / F. L. Neto, G. Borges, S. Torres-Sanchez, J. A. Mico, E. Berrocoso // Curr Neuropharmacol. – 2011. – Vol. 9, № 4. – P. 530-552.

305. Neuhofer, D. The loss of NMDAR-dependent LTD following cannabinoid self-administration is restored by positive allosteric modulation of CB1 receptors / D. Neuhofer, S. M. Spencer, V. C. Chioma, L. N. Beloate, D. Schwartz, P. W. Kalivas // Addict Biol. – 2020. – Vol. 25, № 6. – P. e12843.
306. Nguyen, N. D. Charles bonnet syndrome: treating nonpsychiatric hallucination / N. D. Nguyen, D. Osterweil, J. Hoffman // Consult Pharm. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 184-188.
307. Nilsson, L. K. Subchronic treatment with kynurenine and probenecid: effects on prepulse inhibition and firing of midbrain dopamine neurons / L. K. Nilsson, K. R. Linderholm, S. Erhardt // J Neural Transm (Vienna). – 2006. – Vol. 113, № 5. – P. 557-571.
308. Nimgaonkar, V. L. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis / V. L. Nimgaonkar, K. M. Prasad, K. V. Chowdari, E. G. Severance, R. H. Yolken // Mol Psychiatry. – 2017. – Vol. 22. – P. 1554-1561.
309. Okada, M Neuregulin1 downregulates postsynaptic GABAA receptors at the hippocampal inhibitory synapse / M. Okada, G. Corfas // Hippocampus. – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 337-344.
310. O'Kusky, J. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling / J. O'Kusky, P. Ye // Front Neuroendocrinol. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 230-25.
311. Omenn, G. S. Progress on Identifying and Characterizing the Human Proteome: 2018 Metrics from the HUPO Human Proteome Project / G. S. Omenn, L. Lane, C. M. Overall, F. J. Corrales, J. M. Schwenk, Y. K. Paik, J. E. Van Eyk, S. Liu, M. Snyder, M. S. Baker, E. W. Deutsch // J Proteome Res. – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 4031-4041.
312. Ong, S. E. Mass spectrometry-based proteomics turns quantitative / S. E. Ong, M. Mann // Nat Chem Biol. – 2005. – Vol. 1, № 5. – P. 252-262.
313. Orlov, S. V. Novel repressor of the human FMR1 gene - identification of p56 human (GCC)(n)-binding protein as a Krüppel-like transcription factor ZF5 / S. V. Orlov, K. B. Kuteykin-Teplyakov, I. A. Ignatovich, E. B. Dizhe, O. A. Mirgorodskaya, A. V. Grishin, O. B. Guzhova, E. B. Prokhortchouk, P. V. Guliy, A. P. Perevozchikov // FEBS J. – 2007. – Vol. 274, № 18. – P. 4848-4862.
314. Orsini, F. Versatility of the complement system in neuroinflammation, neurodegeneration and brain homeostasis / F. Orsini, D. De Blasio, R. Zangari, E. R. Zanier, M. G. De Simoni // Front Cell Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 380.
315. Orsolini, L. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review / L. Orsolini, F. Sarchione, F. Vellante, M. Fornaro, I. Matarazzo, G. Martinotti, A. Valchera, M. Di Nicola, A. Carano, M. Di Giannantonio, G.

Perna, L. Olivieri, D. De Berardis // Curr Neuropharmacol. – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 583-606.

316. Osburg, B. Effect of Endotoxin on Expression of TNF Receptors and Transport of TNF-alpha at the Blood-Brain Barrier of the Rat / B. Osburg, C. Peiser, D. Dömling, L. Schomburg, Y. T. Ko, K. Voigt, U. Bickel // American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism. – 2002. – Vol. 283, № 5. – P. E899-908.
317. Ossato, A. Psychostimulant effect of the synthetic cannabinoid JWH-018 and AKB48: Behavioral, neurochemical, and dopamine transporter scan imaging studies in mice / A. Ossato, L. Uccelli, S. Bilel, I. Canazza, G. Di Domenico, M. Pasquali, G. Pupillo, M. A. De Luca, A. Boschi, F. Vincenzi, C. Rimondo, S. Beggiato, L. Ferraro, K. Varani, P. A. Borea, G. Serpelloni, F. De-Giorgio, M. Marti // Frontiers in Psychiatry. – 2017. – Vol. 8. – P. 1-13.
318. Owen, M. J. Schizophrenia / M. J. Owen, A. Sawa, P. B. Mortensen // Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10039. – P. 86-97.
319. Owe-Young, R. Kynurenine pathway metabolism in human blood-brain-barrier cells: Implications for immune tolerance and neurotoxicity / Owe-Young R., N. L. Webster, M. Mukhtar, R. J. Pomerantz, G. Smythe, D. Walker, P. J. Armati, S. M. Crowe, B. J. Brew // J. Neurochem. – 2008. – Vol. 105. – P. 1346-1357.
320. Ozaki, M. Neuregulin-beta induces expression of an NMDA-receptor subunit / M. Ozaki, M. Sasner, R. Yano, H. S. Lu, A. Buonanno // Nature. – 1997. – Vol. 390. – P. 691-694.
321. Pacher, P. Is lipid signaling throught cannabinoid 2 receptors part of a protective system? P. Pacher, R. Mechoulam // Prog. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 50. – P. 193-211.
322. Palmblad, M. Mass spectrometry in clinical proteomics - from the present to the future / M. Palmblad, A. Tiss, R. Cramer // Proteomics Clin Appl. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 6-17.
323. Patterson, S. D. Mass spectrometric approaches for the identification of gel-separated proteins / S. D. Patterson, R. Aebersold // Electrophoresis. – 1995. – Vol. 16. – P. 1791-1814.
324. Paz, J. The neuroprotective role of attractin in neurodegeneration / J. Paz, H. Yao, H. S. Lim, X. Y. Lu, W. Zhang // Neurobiol Aging. – 2007. – Vol. 28. – P. 1446-1456.
325. Pedraz-Petrozzi, B. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review / B. Pedraz-Petrozzi, O. Elyamany, C. Rummel, C. Mulert // J Neuroinflammation. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 56.

326. Pepplinkhuizen, L. The acute transient polymorphic psychosis: a biochemical subtype of the cycloid psychosis / L. Pepplinkhuizen, F.M.M.A. van der Heijden, S. Tuinier, W.M.A. Verhoeven, D. Fekkes // Acta Neuropsychiatr. – 2003. – Vol. 15. – P. 38-43.
327. Perkovic, M. N. Theranostic Biomarkers for Schizophrenia / M. N. Perkovic, G. Nedic Erjavec, D. S. Strac, S. Uzun, O. Kozumplik, N. Pivac // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 733.
328. Pershing, M. L. Elevated levels of kynurenic acid during gestation produce neurochemical, morphological, and cognitive deficits in adulthood: Implications for schizophrenia / M. L. Pershing, D. M. Bortz, A. Pocivavsek, P. J. Fredericks, C. V. Jørgensen, S. A. Vunck, B. Leuner, R. Schwarcz, J. P. Bruno // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 90. – P. 33-41.
329. Petanjek, Z. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex / Z. Petanjek, M. Judaš, G. Šimic, M. R. Rasin, H. B. Uylings, P. Rakic, I. Kostovic // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2011. – Vol. 108. – P. 13281-13286.
330. Pillmann, F. Concordance of acute and transient psychoses and cycloid psychoses/ F. Pillmann, A. Haring, S. Balzuweit, R. Blöink, A. Marneros // Psychopathology. – 2001. – Vol. 34. – P. 305-311.
331. Pinacho, R. Altered CSNK1E, FABP4 and NEFH protein levels in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia / R. Pinacho, N. Villalmanzo, J. J. Meana, I. Ferrer, A. Berengueras, J. M. Haro, J.Villén, B. Ramos // Schizophr. Res. – 2016. – Vol. 177. – P. 88-97.
332. Piñero J. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update / J. Piñero, J. M. Ramírez-Anguita, J. Saüch-Pitarch, F.Ronzano, E. Centeno, F. Sanz, L. I. Furlong // Nucleic Acids Research. – 2020. – Vol. 48, № D18. – P. D845-D855.
333. Piñero, J. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants / J. Piñero, À. Bravo, N. Queralt-Rosinach, A. Gutiérrez-Sacristán, J. Deu-Pons, E. Centeno, J. García-García, F. Sanz, L. I. Furlong // Nucleic Acids Res. – 2017. – Vol. 45 – P. D833-D839.
334. Pocivavsek, A. Fluctuations in endogenous kynurenic acid control hippocampal glutamate and memory / A. Pocivavsek, H.-Q. Wu, M. C. Potter, G. I. Elmer, R. Pellicciari, R. Schwarcz // Neuropsychopharmacology. – 2011. – Vol. 36. – P. 2357-2367.
335. Porat, A. A 56-kda selenium-binding protein participates in intra-Golgi protein transport / A. Porat, Y. Sagiv, Z. Elazar // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 14457-14465.

336. Potvin, S. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy / S. Potvin, E. Kouassi, O. Lipp, R. H. Bouchard, M. A. Roy, M. F. Demers, A. Gendron, G. Astarita, D. Piomelli, E. Stip // J Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 262-269.
337. Presumey, J. Complement system in neural synapse elimination in development and disease / J. Presumey, A. R. Bialas, M. C. Carroll // Adv Immunol. – 2017. – Vol. 135. – P. 53-79.
338. Pusch, W. Mass spectrometry-based clinical proteomics / W. Pusch, M. T. Flocco, S. M. Leung, H. Thiele, M. Kostrzewa // Pharmacogenomics. – 2003. – Vol. 4, № 4. – P. 463-476.
339. Rabey, J. M. Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease / J. M. Rabey // Parkinsonism Relat Disord. – 2009. – Vol. 15, Suppl 4. – P. S105-110.
340. Rains, J. L. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes / J. L. Rains, S. K. Jain // Free Radical Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 67-75.
341. Ramadan, N. Neuroproteomics Studies: Challenges and Updates / N. Ramadan, H. Ghazale, M. El-Sayyad, M. El-Haress, F. H. Kobeissy // Methods Mol Biol. – 2017. – Vol. 1598. – P. 3-19.
342. Reddy, I. A. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Activation Regulates Cocaine Actions and Dopamine Homeostasis in the Lateral Septum by Decreasing Arachidonic Acid Levels / I. A. Reddy, J. A. Pino, P. Weikop, N. Osses, G. Sørensen, T. Bering, C. Valle, R. J. Bluett, K. Erreger, G. Wortwein, J. G. Reyes, D. Graham, G. D. Stanwood, T. A. Hackett, S. Patel, A. Fink-Jensen, G. E. Torres, A. Galli // Translational Psychiatry. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. e809.
343. Reiner, O. The evolving doublecortin (DCX) superfamily / O. Reiner, F. M. Coquelle, B. Peter, T. Levy, A. Kaplan, T. Sapir, I. Orr, N. Barkai, G. Eichele, S. Bergmann // BMC Genomics. – 2006. – Vol. 7. – P. 188.
344. Richetto, J. Epigenetic Modifications in Schizophrenia and Related Disorders: Molecular Scars of Environmental Exposures and Source of Phenotypic Variability / J. Richetto, U. Meyer // Biol Psychiatry. – 2021. – Vol. 89, № 3. – P. 215-226.
345. Roche, M. Brain CB2 receptors: implications for neuropsychiatric disorders / M. Roche, D. P. Finn // Pharm. – 2010. – Vol. 3. – P. 2517-2553.
346. Rodrigues-Amorim, D. Proteomics in Schizophrenia: A Gateway to Discover Potential Biomarkers of Psychoneuroimmune Pathways / D. Rodrigues-Amorim, T. Rivera-Baltanás, M. D. C. Vallejo-Curto, C. Rodriguez-Jamardo, E. de Las Heras, C. Barreiro-Villar, M. Blanco-Formoso, P. Fernández-Palleiro, M. Álvarez-Ariza, M. López, A.

García-Caballero, J. M. Olivares, C. Spuch // Front Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – P. 885.

347. Rolls E. T. Glutamate, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and the stability of cortical attractor neuronal networks / E. T. Rolls // Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. – 2012. – Vol. 100. – P. 736-751.
348. Rothermundt, M. S100B in schizophrenia: an update / M. Rothermundt, J. N. Ahn, S. Jörgens // Gen Physiol Biophys. – 2009. – Vol. 28 Spec No Focus. – P. F76-F81.
349. Ruby, E. Influence of early trauma on features of schizophrenia / E. Ruby, K. Rothman, C. Corcoran, R. R. Goetz, D. Malaspina // Early Interv Psychiatry. –2017. – Vol. 11, № 4. – P. 322-333.
350. Ruiz-Romero, C. Mining the proteome associated with rheumatic and autoimmune diseases / C. Ruiz-Romero, M. P. Y. Lam, P. Nilsson, P. Onnerfjord, P. J. Utz, J. E. Van Eyk, V. Venkatraman, J. Fert-Bober, F. E. Watt, F. J. Blanco // J. Proteome Res. – 2019, – Vol. 18, № 12. – P. 4231-4239.
351. Ruzzo, E. K. Schizophrenia genetics complements its mechanistic understanding / E. K. Ruzzo, D. H. Geschwind // Nat Neurosci. – 2016. – Vol. 19. – P. 523-525.
352. Sabherwal, S. Blood biomarker discovery in drug-free schizophrenia: the contributionof proteomics and multiplex immunoassays / S. Sabherwal, J. A. English, M. Föcking, G. Cagney, D. R. Cotter // Expert Rev Proteomics. – 2016. – Vol. 13, № 12. – P. 1141-1155.
353. Sakane, A. Rab3 GTPase-activating protein regulates synaptic transmission and plasticity through the inactivation of Rab3 / A. Sakane, S. Manabe, H. Ishizaki, M. Tanaka-Okamoto, E. Kiyokage, K. Toida, T. Yoshida, J. Miyoshi, H. Kamiya, Y. Takai, T. Sasaki // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2006. – Vol. 103, № 26. – P. 10029-10034.
354. Salio, C. Pre- and postsynaptic localizations of the CB1 cannabinoid receptor in the dorsal horn of the rat spinal cord / C. Salio, J. Fischer, M. F. Franzoni, M. Conrath // Neuroscience. –2002. – Vol. 110. – P. 755-764.
355. Sallis, H. M. Genetic liability to schizophrenia is associated with exposure to traumatic events in childhood / H. M. Sallis, J. Croft, A. Havdahl, H. J. Jones, E. C. Dunn, G. D. Smith, S. Zammit, M. R. Munafò // Psychological Medicine. – 2020. – P. 1-8.
356. Sánchez-Blázquez, P. The calcium-sensitive Sigma-1 receptor prevents cannabinoids from provoking glutamate NMDA receptor hypofunction: implications in antinociception and psychotic diseases / P. Sánchez-Blázquez, M. Rodríguez-Muñoz, R. Herrero-Labrador, J. Burgueño, D. Zamanillo, J. Garzón // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 17. – P. 1943-1955.

357. Sapolsky, R.M. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates / R. M. Sapolsky, H. Uno, C. S. Rebert, C. E. Finch //J Neurosci. – 1990. – Vol. 10, № 9. – P. 2897-2902.

358. Sarkar, A. Synaptic activity: An emerging player in schizophrenia / A. Sarkar, M. C. Marchetto, F. H. Gage // Brain Res. – 2017. – Vol. 1656. – P. 68-75.

359. Schafer, D. P. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner / D. P. Schafer, E. K. Lehrman, A. G. Kautzman, R. Koyama, A. R. Mardinly, R. Yamasaki, R. M. Ransohoff, M. E. Greenberg, B. A. Barres, B. Stevens // Neuron. – 2012. – Vol. 74. – P. 691-705.

360. Schipper, R. Salivary protein/peptide profiling with SELDI-TOF-MS / R. Schipper, A. Loof, J. de Groot, L. Harthoorn, W. van Heerde, E. Dransfield // Ann N Y Acad Sci. – 2007. – Vol. 1098. – P. 498-503.

361. Schlosser, A. Identification of tyrosine-phosphorylation sites in the nuclear membrane protein emerin / A. Schlosser, R. Amanchy, H. Otto // The FEBS journal. – 2006. – Vol. 273, № 14. – P. 3204-3215.

362. Schmitt, A. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders / A. Schmitt, B. Malchow, A. Hasan, P. Falkai // Front Neurosci. –2014 – Vol. 8. – P. 19.

363. Schwarz, E. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum / E. Schwarz, P. C. Guest, H. Rahmoune, L. W. Harris, L. Wang, F. M. Leweke, M. Rothermundt, B. Bogerts, D. Koethe, L. Kranaster, P. Ohrmann, T. Suslow, G. McAllister, M. Spain, A. Barnes, N. J. van Beveren, S. Baron-Cohen, J. Steiner, F. E. Torrey, R. H. Yolken, S. Bahn // Mol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 17. – P. 494-502.

364. Schwarz, E. Identification of a blood-based biological signature in subjects with psychiatric disorders prior to clinical manifestation / E. Schwarz, P. C. Guest, H. Rahmoune, D. Martins-de-Souza, D. W. Niebuhr, N. S. Weber, D. N. Cowan, R. H. Yolken, M. Spain, A. Barnes, S. Bahn // World J. Biol. Psychiatry. – 2012. – Vol. 13. – P. 627-632.

365. Schwarz, E. Identification of subgroups of schizophrenia patients with changes in either immune or growth factor and hormonal pathways / E. Schwarz, N. J. van Beveren, J. Ramsey, F. M. Leweke, M. Rothermundt, B. Bogerts, J. Steiner, P. C. Guest, S. Bahn // Schizophr. Bull. – 2014. – Vol. 40. – P. 787-795.

366. Schwarz, E. Validation of a blood-based laboratory test to aid in the confirmation of a diagnosis of schizophrenia / E. Schwarz, R. Izmailov, M. Spain, A. Barnes, J. P. Mapes, P. C. Guest, H. Rahmoune, S. Pietsch, F. M. Leweke, M. Rothermundt, J. Steiner, D. Koethe, L. Kranaster, P. Ohrmann, T. Suslow, Y. Levin, B. Bogerts, N. J. van Beveren,

G. McAllister, N. Weber, D. Niebuhr, D. Cowan, R. H. Yolken, S. Bahn // Biomark Insights. – 2010. – Vol. 5. – P. 39-47.

367. Schwieler, L. Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia–significance for activation of the kynurenine pathway / L. Schwieler, M. K. Larsson, E. Skogh, M. E. Kegel, F. Orhan, S. Abdelmoaty, A. Finn, M. Bhat, M. Samuelsson, K. Lundberg, M. L. Dahl, C. Sellgren, I. Schuppe-Koistinen, C. Svensson, S. Erhardt, G. Engberg // J Psychiatry Neurosci. – 2015. – Vol. 40. – P. 126-133.
368. Sedgwick, S. G. The ankyrin repeat: A diversity of interactions on a common structural framework / S. G. Sedgwick, S. J. Smerdon // Trends Biochem Sci. – 1999. – Vol. 24, № 8. – P. 311-316.
369. Sekar, A. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 / A. Sekar, A. R. Bialas, H. de Rivera, A. Davis, T. R. Hammond, N. Kamitaki, K. Tooley, J. Presumey, M. Baum, V. Van Doren, G. Genovese, S. A. Rose, R. E. Handsaker, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, M. J. Daly, M. C. Carroll, B. Stevens, S. A. McCarroll // Nature. – 2016. – Vol. 530. – P. 177-183.
370. Sellgren, C. M. Patient-specific models of microglia-mediated engulfment of synapses and neural progenitors / C. M. Sellgren, S. D. Sheridan, J. Gracias, D. Xuan, T. Fu, R. H. Perlis // Mol Psychiatry – 2017. – Vol. 22. – P. 170-177.
371. Shadforth, I. P. i-Tracker: For quantitative proteomics using iTRAQ / I. P. Shadforth, P. J. Dunnley, K. S. Lilley, C. Bessant // BMC Genomics. – 2005. – Vol. 6. – P. 145.
372. Shang, M. Correlation of Adipokines and Markers of Oxidative Stress in Women With Gestational Diabetes Mellitus and Their Newborns / M. Shang, X. Dong, L. Hou // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 637-646.
373. Sharma, R. P. Histone deactylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: analysis of the National Brain Databank microarray collection / R. P. Sharma, D. R. Grayson, D. P. Gavin // Schizophr Res. – 2008. – Vol. 98, № 1-3. – P. 111-117.
374. Shin, E. Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodelling and negatively regulates synapse maturation / E. Shin, Y. Kashiwagi, T. Kuriu, H. Iwasaki, T. Tanaka, H. Koizumi, J. G. Gleeson, S. Okabe // Nat Commun. – 2013. – Vol. 4. – P. 1440.
375. Shirao, T. The role of drebrin in neurons / T. Shirao, K. Hanamura, N. Koganezawa, Y. Ishizuka, H Yamazaki, Y. Sekino // J Neurochem. – 2017. – Vol. 141, № 6. – P. 819-834.
376. Simões, L. R. Maternal immune activation induced by lipopolysaccharide triggers immune response in pregnant mother and fetus, and induces behavioral impairment in adult rats / L. R. Simões, G. Sangiogo, M. H. Tashiro, J. S. Generoso, C. J. Faller, D.

Dominguini, G. A. Mastella, G. Scaini, V. V. Giridharan, M. Michels, D. Florentino, F. Petronilho, G. Zilli Réus, F. Dal-Pizzol, A. I. Zugno, T.Barichello // Journal of Psychiatric Research. – 2018. – Vol. 100. – P. 71-83.

377. Singh, P. HIV-1 Nef breaches placental barrier in rat model / P. Singh, S. K. Agnihotri, M. C. Tewari, S. Kumar, M. Sachdev, R. K. Tripathi // PLoS On. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e51518.
378. Sitko, K. Associations between specific psychotic symptoms and specific childhood adversities are mediated by attachment styles: an analysis of the National Comorbidity Survey / K. Sitko, R. P. Bentall, M. Shevlin, N. O'Sullivan, W. Sellwood // Psychiatry Res. – 2014. – Vol. 217, № 3. – P. 202-209.
379. Sivanesan, E. Opioid-induced Hallucinations: A Review of the Literature, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment / E. Sivanesan, M. C. Gitlin, K. A. Candiotti // Anesth Analg. – 2016. – Vol. 123, № 4. – P. 836-843.
380. Soloviev, M. Peptidomics, current status / M. Soloviev, P. Finch // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2005. – Vol. 815, № 1-2. – P. 11-24.
381. Song, J. Parvalbumin interneurons mediate neuronal circuitry-neurogenesis coupling in the adult hippocampus / J. Song, J. Sun, J. Moss, Z. Wen, G. J. Sun, D. Hsu, C. Zhong, H. Davoudi, K. M. Christian, N. Toni, G. L. Ming, H. Song // Nat Neurosci. – 2013. – Vol. 16, № 12. – P. 1728-1730.
382. Spelman, L. M. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia / L. M. Spelman, P. I. Walsh, N. Sharifi, P. Collins, J. H. // Thakore Diabet Med. – 2007. – Vol. 24. – P. 481-485.
383. Stelzhammer, V. Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients / V. Stelzhammer, F. Haenisch, M. K. Chan, J. D. Cooper, J. Steiner, H. Steeb, D. Martins-de-Souza, H. Rahmoune, P. C. Guest, S. Bahn // Int J Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 17, №10. – P. 1599-1608.
384. Stephan, A. H. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease / A. H. Stephan, B. A. Barres, B. Stevens // Annu Rev Neurosci. – 2012. – Vol. 35. – P. 369-389.
385. Steullet, P. Glutathione deficit in animal models of schizophrenia / P. Steullet, J. H. Cabungcal, A. Kulak, M. Cuenod, F. Schenk, K. Q. Do. – In: Animal Models of Schizophrenia and Related Disorders. New York, NY: Humana Press, 2011. – P. 149-188.
386. Stevens, B. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination / B. Stevens, N. J. Allen, L. E. Vazquez, G. R. Howell, K. S. Christopherson, N. Nouri, K. D.

Micheva, A. K. Mehalow, A. D. Huberman, B. Stafford, A. Sher, A. M. Litke, J. D. Lambris, S. J. Smith, S. W. John, B. A. Barres // Cell. – 2007. – Vol. 131. – P. 1164-1178.

387. Strimbu, K. What are biomarkers? / K. Strimbu, J. A. Tavel // Curr Opin HIV AIDS. – 2010. – Vol. 5. – P. 463-466.
388. Suárez-Pinilla, P. Brain structural and clinical changes after first episode psychosis: Focus on cannabinoid receptor 1 polymorphisms / P. Suárez-Pinilla, R. Roiz-Santiañez, V. Ortiz-García de la Foz, P. C. Guest, R. Ayesa-Arriola, A. Córdova-Palomera, D. Tordesillas-Gutierrez, B. Crespo-Facorro // Psychiatry Res. – 2015. – Vol. 233, № 2. – P. 112-119.
389. Sun, B.B. Genomic atlas of the human plasma proteome / B. B. Sun, J. C. Maranville, J. E. Peters, D. Stacey, J. R. Staley, J. Blackshaw, S. Burgess, T. Jiang, E. Paige, P. Surendran, C. Oliver-Williams, M. A. Kamat, B. P. Prins, S. K. Wilcox, E. S. Zimmerman, A. Chi, N. Bansal, S. L. Spain, A. M. Wood, N. W. Morrell, J. R. Bradley, N. Janjic, D. J. Roberts, W. H. Ouwehand, J. A. Todd, N. Soranzo, K. Suhre, D. S. Paul, C. S. Fox, R. M. Plenge, J. Danesh, H. Runz, A. S. Butterworth // Nature. – 2018. – Vol. 558, № 7708. – P. 73-79.
390. Szklarczyk, D. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets / D. Szklarczyk, A. L. Gable, D. Lyon, A. Junge, S. Wyder, J. Huerta-Cepas, M. Simonovic, N. T. Doncheva, J. H. Morris, P. Bork, L. J. Jensen, C. V. Mering // Nucleic Acids Res. – 2019. – Vol. 47, № D1. – P. D607-D613.
391. Tada, M. Analysis of cytokine receptor messenger RNA expression in human glioblastoma cells and normal astrocytes by reverse-transcription polymerase chain reaction / M. Tada, A. C. Diserens, I. Desbaillets, N. de Tribolet //J Neurosurg. – 1994. – Vol. 80, № 6. – P. 1063-1073.
392. Tanaka, K. Protein and polymer analyses up to m/z 100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry / K. Tanaka, S. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, T. Matsuo // Rapid Commun. Mass. Mass Spectrom. – 1988. – Vol. 2, № 8. – P. 151-153.
393. Tandon, R. Definition of psychotic disorders in the DSM-5 too radical, too conservative, or just right! / R. Tandon // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 150, № 1. – P. 1-2.
394. Tao, P. A dominant autoinflammatory disease caused by non- cleavable variants of RIPK1 / P. Tao, J. Sun et al. // Nature. – 2020. – Vol. 577. – P. 109-114.
395. Tecchio, C. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression / C. Tecchio, A. Micheletti, M. A. Cassatella // Front Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 508.

396. Teff, K. L. Atypical antipsychotics and the neural regulation of food intake and peripheral metabolism / K. L. Teff, S. F. Kim // Physiol. Behav. – 2011. – Vol. 104. – P. 590-598.

397. Thabet S. Association of the Met-196-Arg variation of human tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) with paranoid schizophrenia / S. Thabet, B. M. Nejma, F. Zaafrane, L. Gaha, B. K. Salem, A. Romdhane, M. Nour, B. B. Jrad // J Mol Neurosci. – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 358-363.

398. Thadikkaran, L. Recent advances in blood-related proteomic / L. Thadikkaran, M. A. Siegenthaler, D. Crettaz, P. A. Queloz, P. Schneider, J. D. Tissot // Proteomics. – 2005. – Vol. 5, № 12. – P. 3019-3034.

399. Theleritis, C. Brain derived Neurotropic Factor (BDNF) is associated with childhood abuse but not cognitive domains in first episode psychosis / C. Theleritis, H. L. Fisher, I. Shafer, L. Winters, D. Stahl, C. Morgan, P. Dazzan, J. Breedvelt, I. Sambath, S. Vitoratou, M. Russo, A. Reichenberg, M. Aurora Falcone, V. Mondelli, J. O'Connor, A. David, P. McGuire, C. Pariante, M. Di Forti, R. M. Murray, S. Bonaccorso // Schizophr. Res. – 2014. – Vol. 159. – P. 56-61.

400. Thomas, R. Recent Developments in LC-MS-MS for the Identification and Measurement of Nanoscale Amounts of Proteins and Peptides / R. Thomas // Spectroscopy. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 28-37.

401. Till, A. The Met-196 -> Arg variation of human tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) affects TNF-alpha-induced apoptosis by impaired NF-kappaB signaling and target gene expression / A. Till, P. Rosenstiel, A. Krippner-Heidenreich, S. Mascheretti-Croucher, P. J. Croucher, H. Schäfer, P. Scheurich, D. Seegert, S. Schreiber // J Biol Chem. – 2005. – Vol. 280, № 7. – P. 5994-6004.

402. Trepanier, M. O. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review // M. O. Trepanier, K. E. Hopperton, R. Mizrahi, N. Mechawar, R. P. Bazinet // Mol Psychiatry. – 2016. – Vol. 21. – P. 1009-1026.

403. Tsankova, N. M. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depressionand antidepressant action / N. M. Tsankova, O. Berton, W. Renthal, A. Kumar, R. L. Neve, E. J. Nestler // Nat Neurosci. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 519-525.

404. Tsuruoka Y. FACTA: a text search engine for finding associated biomedical concepts / Y. Tsuruoka, J.Tsujii, S. Ananiadou // Bioinformatics. – 2008. – Vol. 24, № 21. – P. 2559-2560.

405. Udawela, M. SELENBP1 expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia / Udawela M., T. T. Money, J. Neo, M. S. Seo, E. Scarr, B. Dean, I. P. Everall // Transl. Psychiatry. – 2015. – Vol. 5. – P. e615.
406. Uhlhaas, P. J. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia / P. J. Uhlhaas, W. Singer // Nat Rev Neurosci. – 2010. – Vol. 11, № 2. – P. 100-113.
407. Uhlhaas, P. J. Oscillations and neuronal dynamics in schizophrenia: the search for basic symptoms and translational opportunities / P. J. Uhlhaas, W. Singer // Biol Psychiatry. – 2014. – Vol. 77. – P. 1001-1009.
408. UniProt Consortium. UniProt: a hub for protein information / UniProt Consortium // Nucleic Acids Res. – 2015. – Vol. 3(Database issue). – P. D204-212.
409. Upthegrove, R. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / R. Upthegrove, N. Manzanares-Teson, N. M. Barnes // Schizophr Res. – 2014. – Vol. 155. – P. 101-108.
410. Van Eyk, J. E. Highlights of the Biology and Disease-driven Human Proteome Project, 2015-2016 / J. E. Van Eyk, F. J. Corrales, R. Aebersold, F. Cerciello, E. W. Deutsch, P. Roncada, J. C. Sanchez, T. Yamamoto, P. Yang, H. Zhang, G. S. Omenn // J Proteome Res. – 2016. – Vol. 15, № 11. – P. 3979-3987.
411. Van Snellenberg, J. X. Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia / J. X. Van Snellenberg, R. R. Girgis, G. Horga, E. van de Giessen, M. Slifstein, N. Ojeil, J. J. Weinstein, H. Moore, J. A. Lieberman, D. Shohamy, E. E. Smith, A. Abi-Dargham //Biol Psychiatry. – 2016. – Vol. 80, № 8. – P. 617-626.
412. van Winkel, R. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction / R. van Winkel, N. C. Stefanis, I. Myin-Germeys // Schizophr Bull. – 2008. – Vol. 34, № 6. – P. 1095-1105.
413. Varfolomeev, E. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease / E. Varfolomeev, D. Vucic // Cytokine. – 2018. – Vol. 101. – P. 26-32.
414. Venkatasubramanian, G. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naive schizophrenia / G. Venkatasubramanian, S. Chittiprol, N. Neelakantachar, M. N. Naveen, J. Thirthall, B. N. Gangadhar, K. T. Shetty // Am J Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 1557–1560.
415. Vigano, D. Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia / D. Vigano, C. Guidali, S. Petrosino, N. Realini, T. Rubino, V. Di Marzo, D. Parolaro // Int J Neuropsychopharmacol. – 2009. – Vol. 12. – P. 599-614.

416. Volkow, N. D. Do not worry, be happy: Endocannabinoids and cannabis at the intersection of stress and reward / N. D. Volkow, A. J. Hampson, R. D. Baler Annual // Review in Pharmacology and Toxicology. – 2017. – Vol. 57. – P. 285-308.
417. Vora, A. K. Dimensional Traits Of Schizotypy Associated With Glycine receptor GLRA1 Polymorphism: An Exploratory Candidate-Gene Association Study / A. K. Vora, A. M. Fisher, A. S. New, E. A. Hazlett, M. McNamara, Q. Yuan, Z. Zhou, C. Hodgkinson, D. Goldman, L. J. Siever, P. Roussos, M. M. Perez-Rodrigueza // J Pers Disord. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 421-432.
418. Voronin, D. A. Functional Role of Proteins Containing Ankyrin Repeats / D. A. Voronin, E. V. Kiseleva // Tsitologiia. – 2007. – Vol. 49, № 12. – P. 989-999.
419. Wang, J. WebGestalt 2017: a more comprehensive, powerful, flexible and interactive gene set enrichment analysis toolkit / J. Wang, S. Vasaikar, Z. Shi, M. Greer, B. Zhang // Nucleic Acids Research. – 2017. – Vol. 45, № W1. – P. W130-W137.
420. Wang, R. Decreased plasma levels of neureglin-1 in drug naïve patients and chronic patients with schizophrenia / R. Wang, Y. Wang, R. Hu, X. Chen, M. Song, X. Wang // Neurosci Letter. – 2015. – Vol. 606. – P. 220-224.
421. Wang, Y. Reduction of selenium-binding protein 1 sensitizes cancer cells to selenite via elevating extracellular glutathione: A novel mechanism of cancer-specific cytotoxicity of selenite / Y. Wang, W. Fang, Y. Huang, F. Hu, Q. Ying, W. Yang, B. Xiong // Free Radic. Biol. Med. – 2015. – Vol. 79. – P. 186-196.
422. Washburn, M. P. Large-scale analysis of the yeast proteome by multidimensional protein identification technology / M. P. Washburn, D. Wolters, J. R. Yates 3rd // Nat Biotechnol. – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 242-247.
423. Webster, M. J. Collecting, storing, and mining research data in a brain bank / M. J. Webster, S. Kim // Handb Clin Neurol. – 2018. – Vol.150. – P.167-179.
424. Weinberger, D. R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia / D. R. Weinberger // Archives Of General Psychiatry. – 1987. – Vol. 44. – P. 660-669.
425. Weinlich, R. Necroptosis in development, inflammation and disease / R. Weinlich, A. Oberst, H. M. Beere, D. R. Green // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 127-136.
426. Williams, K. R. Editorial for Special Issue: Neuroproteomics / K. R. Williams, A. C. Nairn // Proteomes. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 24.

427. Williamsa, J. D. Mass spectrometric analysis of complex mixtures then and now: the impact of linking liquid chromatography and mass spectrometry / J. D. Williamsa, D. J. Burinsky // Int. J. Mass Spectrom. – 2001. – Vol. 212. – P. 111-133.
428. Wonodi, I. Influence of kynurenine 3-monooxygenase (KMO) gene polymorphism on cognitive function in schizophrenia / I. Wonodi, R. P. McMahon, N. Krishna, B. D. Mitchell, J. Liu, M. Glassman, L. E. Hong, J. M. Gold // Schizophr. Res. – 2014. – Vol. 160. – P. 80.
429. Woods, A. G. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system / A. G. Woods, I. Sokolowska, R. Taurines, M. Gerlach, E. Dudley, J. Thome, C. C. Darie // J Cell Mol Med. – 2012. – Vol. 16 – P. 1184-1195.
430. Wu, J.Q. Transcriptome sequencing revealed significant alteration of cortical promoter usage and splicing in schizophrenia / J. Q. Wu, X. Wang, N. J. Beveridge, P. A. Tooney, R. J. Scott, V. J. Carr, M. J. Cairns // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e36351.
431. Xie, X. A common variant of the NOTCH4 gene modulates functional connectivity of the occipital cortex and its relationship with schizotypal traits / X. Xie, M. Zu, L. Zhang, T. Bai, L.Wei, W. Huang, G.J. Ji, B.Qiu, P. Hu, Y. Tian, K. Wang // BMC Psychiatry. – 2020. – Vol. 20. – P. 363.
432. Yang, J. M. Development of GABA circuitry of fast-spiking basket interneurons in the medial prefrontal cortex of erbb4-mutant mice / J. M. Yang, J. Zhang, X. J. Chen, H. Y. Geng, M. Ye, N. C. Spitzer, J. H. Luo, S. M. Duan, X. M. Li // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – P. 19724-19733.
433. Yang, Y. J. Altered insulin-like growth factor-2 signaling is associated with psychopathology and cognitive deficits in patients with schizophrenia / Y. J. Yang, T. Luo, Y. Zhao, S. Z. Jiang, J. W. Xiong, J. Q. Zhan, B. Yu, K. Yan, B. Wei // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. e0226688.
434. Yao, Y. Verification of proposed peripheral biomarkers in mononuclear cells of individuals with schizophrenia / Y. Yao, J. Schroder, H. Karlsson / J. Psychiatr. Res. – 2008. – Vol. 42. – P. 639-643.
435. Yoshida, H. Apaf1 is required for mitochondrial pathways of apoptosis and brain development / H. Yoshida, Y. Y. Kong, R. Yoshida, A. J. Elia, A. Hakem, R. Hakem, J. M. Penninger, T. W. Mak // Cell. – 1998. – Vol. 94, № 6. – P. 739-750.
436. Young, J. W. Evaluating the role of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor in the pathophysiology and treatment of schizophrenia / J. W. Young, M. A. Geyer // Biochem Pharmacol. – 2013. – Vol. 86. – P. 1122-1132.

437. Yuan, J. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases / J. Yuan, P. Amin, D. Ofengeim // Nat. Rev. Neurosci. – 2019. – Vol. 20. – P. 19-33.
438. Zgoda, V. G. Chromosome 18 Transcriptome Profiling and Targeted Proteome Mapping in Depleted Plasma, Liver Tissue and HepG2 Cells / V. G. Zgoda, A. T. Kopylov, O. V. Tikhonova, A. A. Moisa, N. V. Pyndyk, T. E. Farafonova, S. E. Novikova, A. V. Lisitsa, E. A. Ponomarenko, E. V. Poverennaya, S. P. Radko, S. A. Khmeleva, L. K. Kurbatov, A. D. Filimonov, N. A. Bogolyubova, E. V. Ilgisonis, A. L. Chernobrovkin, A. S. Ivanov, A. E. Medvedev, Y. V. Mezentsev, S. A. Moshkovskii, S. N. Naryzhny, E. N. Ilina, E. S. Kostrjukova, D. G. Alexeev, A. V. Tyakht, V. M. Govorun, A. I. Archakov // J Proteome Res. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P.123-134.
439. Zhang, A. Characterization of transcriptional regulatory domains of ankyrin repeat cofactor-1 / A. Zhang, C. W. Li, J. D. Chen // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol. 358, № 4. – P. 1034-1040.
440. Zhang, A. Identification of a novel family of ankyrin repeats containing cofactors for p160 nuclear receptor coactivators // A. Zhang, P. L. Yeung, C. W. Li, S. C. Tsai, G. K. Dinh, X. Wu, H. Li, J. D. Chen // J Biol Chem. – 2004. – Vol. 279, № 32. – P. 33799-33805.
441. Zhang, A. Subcellular localization of ankyrin repeats cofactor-1 regulates its corepressor activity / A. Zhang, C. W. Li, S. C. Tsai, J. D. Chen // J Cell Biochem. – 2007. – Vol. 101, № 5. – P. 1301-1315.
442. Zhang, X. Y. Thioredoxin, a novel oxidative stress marker and cognitive performance in chronic and medicated schizophrenia versus healthy controls / X. Y. Zhang, D. C. Chen, M. H. Xiu, F. D. Yang, Y. L. Tan, S. He, T. A. Kosten, T. R. Kosten // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 143. – P. 301-306.
443. Zhou, X. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis/ X. Zhou, B. Tian, H. B. Han // Cytokine. – 2021. – Vol. 141. – P. 155441.
444. Zhu, S. Interaction between TNF-alpha and oxidative stress status in first-episode drug-naive schizophrenia / S. Zhu, L. Zhao, Y. Fan, Q. Lv, K. Wu, X. Lang, Z. Li, Z. Yi, D. Geng // Psychoneuroendocrinology. – 2020. – Vol. 114. – P. 104595
445. Zhuang, S. Y. Cannabinoids produce neuroprotection by reducing intracellular calcium release from ryanodine-sensitive stores / S. Y. Zhuang, D. Bridges, E. Grigorenko, S. McCloud, A. Boon, R. E. Hampson, S. A. Deadwyler // Neuropharmacology. – 2005. – Vol. 48. – P. 1086-1096.

446. Zou, S. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System / S. Zou, U. Kumar // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, № 3. – P. 833.
447. Zuardi, A. W. History of cannabis as a medicine: a review / A. W. Zuardi // Revista Brasileira de Psiquiatria. – 2006. – Vol. 28. – P. 153-157.
448. Zunszain, P. A. Interleukin-1beta: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis / P. A. Zunszain, C. Anacker, A. Cattaneo, S. Choudhury, K. Musaelyan, A. M. Myint, S. Thuret, J. Price, C. M. Pariante // Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37, № 4. – P. 939-949.
449. Zygmunt, M. Expression of alternatively spliced variants of the Dclk1 gene is regulated by psychotropic drugs / M. Zygmunt, D. Hoinkis, J. Hajto, M. Piechota, B. Skupień-Rabian, U. Jankowska, S. Kędracka-Krok, Jan Rodriguez Parkitna, M. Korostyński // BMC Neurosci. – 2018. – Vol. 19. – P. 55.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Краткая Форма Информированного Согласия

Настоящим я даю согласие на участие в исследовании: «Изучение особенностей протеома сыворотки крови больных разными формами шизофрении», проводимом младшим научным сотрудником лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Дмитриевой Еленой Михайловной.

Адрес места проведения исследования: НИИ психического здоровья, г. Томск, Алеутская, 4.

Я был осведомлен о следующем:

* проводимое исследование носит научный характер;

* о целях данного исследования;

* о взятии 10 мл крови из вены для выделения сыворотки крови;

* о возможных рисках;

потенциальной пользе и риске, а также о возможном дискомфорте, которое может принести участие в исследовании;

* в опубликованных работах (статьях, монографиях) в иллюстрированных материалах не будут указаны мои паспортные данные.

Мною в письменном виде была получена вышеназванная информация и ответы на все мои вопросы.

Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты исследователем при условии сохранения им профессиональной конфиденциальности.

Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее обследование и лечение.

Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.

Ф.И.О. пациента _____

Дата _____

Подпись _____

ФИО исследователя _____ Дмитриева Елена Михайловна

Дата _____

Подпись _____

Приложение Б

Анкета

Ф.И.О. _____
Тел._____
Адрес: _____
Дата рождения (Число. Месяц. Год) _____**Полных лет** _____
Пол: ж ___ / м ___ **Вес:** _____ кг **Рост:** _____ см
Артериальное давление: _____ мм.рт.ст. **Пульс:** _____
Гипертензия, диагностированная ранее: нет ___ / да ___
если да, то продолжительность (лет) _____
Антигипертензивное лечение: _____
Продолжительность (лет) месяцев _____
Недостаточность микроциркуляторного русла (периферическая ишемия):
ног: нет ___ / есть ___ рук: нет ___/ есть ___
Стенокардия: никогда ___ / редко ___ / часто ___/ всегда ___
Причины предыдущих госпитализаций: _____
Инфекционные, аллергические, аутоиммунные и кожные заболевания
Количество вирусных инфекций за год: _____
Клещевой энцефалит: нет ___/ да __
Туберкулез: нет ___/ да ___
Гайморит: нет ___/ да __
Отит: нет ___/ да ___ если да, то как часто: _____
Герпес на губах: нет ___/ да ___ если да, то как часто: _____
Ангина: нет ___/ да ___ если да, то сколько раз в году _____
Хронический бронхит: нет ___/ да ___
Хроническая пневмония: нет ___/ да __
Эмфизема легких: нет ___/ да _
Фиброз легких: нет ___/ да _
Приступы бронхиальной астмы: нет ___/ да ___; если да, то сколько раз в году _____
Аллергия на:
пыльца: нет ___/ да ___ травы: нет ___/ да ___
шерсть животных: нет ___/ да ___ сено: нет ___/ да ___
грибы: нет ___/ да ___ домашняя пыль: нет ___/ да __
стиральный порошок: нет ___/ да ___ кожа: нет ___/ да ____
клубника: нет ___/ да ___ / в детстве: нет ___/ да ___
молоко: нет ___/ да ___
другие аллергии: нет ___/ да ___ если да, то на что_____
Диагностированная непереносимость лактозы: нет ___/ да ___
Конъюнктивиты: нет ___/ да ___ чихание: нет ___/ да ___
Опухание: глаз: нет ___/ да ___; лица: нет ___/ да ___; других частей тела: нет ___/ да _
Кожные пустулы (гнойнички, прыщики): нет ___/ да
Контактные дерматиты: нет ___/ да ___
Нейродермиты: нет ___/ да ___
Ревматизм: нет ___/ да ___
Ревматоидный артрит: нет ___/ да ___
Отеки: стоп: нет ___/ да ___ лодыжек: нет ___/ да ___ голеней: нет ___/ да _
Заболевания желудочно-кишечного тракта и выделительной системы
Гастрит: нет ___/ да ___
Язва: желудка: нет ___/ да ___; кишечника: нет ___/ да ___
Прободение желудка: нет ___/ да _ Описторхоз: нет ___/ да _
Гепатит: нет ___/ да ___
Другие заболевания печени и желчного пузыря: нет ___/ да ___ если да, то какие
_____
Подагра: нет ___/ да ___
Пиелонефрит: нет ___/ да _
Другие заболевания почек: нет ___/ да ___; если есть, то какие:

_____
Варикозное расширение вен: нет ___/ да ___ / без дискомфорта ___/ с дискомфортом ___
Неврологические и эндокринные заболевания, новообразования
Остеохондроз (радикулит): нет ___/ да ___
Инсульт: нет ___/ да ___
Эпилепсия: нет ___/ да ___
Обмороки: нет ___/ да ___
Менингит: нет ___/ да __
Сахарный диабет: нет ___/ да _
Нарушения щитовидной железы: нет ___/ да ___
Опухоли: нет___ / да___; если да, то какие
_____
Кровотечения: нет ___/ да ___; если да, то какие
_____
Заболевания слухового аппарата
Проблемы слуха: нет ___/ да ___; если да, то правого уха ___ левого уха __
Глухота: нет ___/ да ___; если да, то правого уха ___ левого уха ___
Звон в ушах: в правом ухе ___ в левом ухе ___
Хирургические вмешательства и травмы
Тонзилэктомия (удаление миндалин): нет ___/ да _
Полипоз: нет ___/ да _
Черепно-мозговые травмы: нет ___/ да __
Переломы костей: нет ___/ да ___; если да, то какие_____
Грыжа: нет ___/ да ___
Ваш образ жизни
Связана ли Ваша работа с наличием профессиональных вредностей:
Химические: нет ___/ да ___ Биопрепараты: нет ___/ да _
Лекарственные: нет ___/ да ___ Облучение: нет ___/ да _
Запыление: нет ___/ да ___ Загазованность: нет ___/ да __
В подземных условиях: нет ___/ да ___ Холод (работа на улице): нет ___/ да __
Частые стрессовые ситуации: нет ___/ да ___
Время работы в этих условиях _____
Занятия спортом за последние полгода_____
Курение (в последнее время):
сигареты: нет ___/ да ___; сигары: нет ___/ да ___; курительная трубка: нет ___/ да _
Сколько пачек сигарет за месяц: _____
Длительный прием лекарственных препаратов:
антибиотики: нет ___/ да _
если да, то какие
_____продолжительность_____
Гормоны: нет ___/ да ___
если да, то какие
_____продолжительность_____
Оральные контрацептивы: нет ___/ да ___
если да, то какие
_____продолжительность_____
Витамин D: нет ___/ да _
Анальгетики: нет ___/ да ___; если да, то сколько раз в месяц _____
Облучение по поводу:
_____
Прием спиртных напитков:
Вино: литров/месяц _____ пиво: литров/месяц _____
ликер: литров/месяц _____ водка: литров/месяц _____
Психические расстройства
Депрессии: нет ___/ да ___
Шизофрения: нет ___/ да __
Невротические расстройства: нет ___/ да ___; если да, то какие

Алкоголизм: нет ___/ да _
Другие сильнодействующие вещества: нет ___/ да ___ если да, то какие

Другие психиатрические расстройства: нет ___/ да ___ если да, то какие

Наличие психических расстройств у членов семьи: нет ___/ да __
Если да, то каких и у кого

Приложение В

Индивидуальная базисная карта

Фамилия, имя, отчество
_____

Дата рождения:_____._____._____Возраст_____ Пол: М / Ж Семейное положение_____

Датагоспитализации____.____._____ Дата обследования____.____._____

Образование:		Социальный статус:			
Не установлено	0	Не установлено	0	Инвалид по психическому заболеванию	8
Высшее	1	Промышленный работник	1	Инвалид по другим причинам	9
Незаконченное высшее	2	Сельскохозяйственный работник	2		
Среднее специальное	3	Бюджетный служащий	3		
Среднее	4	Предприниматель	4		
Неполное среднее	5	Студент	5		
Начальное	6	Учащийся	6		
Без образования	7	Безработный	7		

Диагноз МКБ-10
_____

Возраст манифестации_____ Давность на момент обследования_____

Ведущая симптоматика		Аддиктивное поведение		Курение
Не установлена	0	Отсутствие	0	Да
Негативная	1	Алкоголизм	1	Нет
Позитивная	2	Наркомания	2	

Ведущий психопатологический синдром на момент обследования_____
_____

Перечень симптомов			
Не установлено	0	Апатия и притупление эмоциональной реакции	11
Эхо мыслей	1	Неадекватность эмоциональной реакции	12
Вкладывание мыслей	2	Снижение социальной продуктивности	13
Отнятие мыслей	3	Снижение профессиональной продуктивности	14
Передача (открытость) мыслей	4	Социальное отчуждение	15
Бред	5	Странный, эксцентричный или своеобразный вид	16
Бредовое восприятие	6	Неопрятность	17
Галлюцинации	7	Деперсонализация	18
Инкогерентное (бессвязное) мышление	8	Дереализация	19
Неологизмы	9	Растерянность	20
Кататоническое поведение	10	Не установлено	21

Суицидальные попытки в анамнез: да / нет Гетероагрессивное поведение: да / нет

Частота госпитализации за последние 2 года	Коморбидное психическое заболевание

Реже 1 раза в год	1	
1 раз в год	2	Сопутствующая соматическая патология
Чаще 2-х раз в год	3	
Другое (уточнить)	4	

Психотропная терапия (дозы):
_____
_____
_____
_____

Циклодол или другие корректоры
(дозы):_____

Длительность применения нейролептической терапии		Длительность применения циклодола (др. корреторы)	Сопутствующая терапия
Ранее не применялась	0	0	
До 1,5 месяцев	1	1	
До 6 месяцев	2	2	Рост (м)
6-12 месяцев	3	3	Вес (кг)
1-3 года	4	4	Объем талии (см)
Более 3х лет (указать)			АД

Терапия нейролептиками

Наименование	Доза (мг/сут)	Дата начала	Дата окончания	Длительность

Адаптация (по Г.В. Логвинович): гуттап.защ.кап.1; эко. ниша 2; соц. оппозиция 3; укр.под опекой 4

Наследственность по псих. заболеванию:_____

Приложение Г

Бланк динамической регистрации симптоматики по PANSS в процессе терапии

№ истории болезни или амбулаторной карты: _____

Диагноз: _____

Эксперт: _____

Дата: _____

Дата визита							
Название и доза препарата							
П1.	Бред						
П2.	Концептуальная дезорганизация						
П3.	Галлюцинации						
П4.	Возбуждение						
П5.	Идеи величия						
П6.	Подозрительность, идеи преследования						
П7.	Враждебность						
Сумма баллов позитивных симптомов							
Н1.	Притупленный аффект						
Н2.	Эмоциональная отгороженность						
Н3.	Трудности в общении						
Н4.	Пассивно-апатическая социальная отгороженность						
Н5.	Нарушения абстрактного мышления						
Н6.	Нарушение спонтанности и плавности общения						
Н7.	Стереотипное мышление						
Сумма баллов негативных симптомов							
О1.	Соматическая озабоченность						
О2.	Тревога						
О3.	Чувство вины						
О4.	Напряженность						
О5.	Манерность и поза						
О6.	Депрессия						
О7.	Моторная заторможенность						
О8.	Малоконтактность						
О9.	Необычное содержание мыслей						
О10.	Дезориентация						
О11.	Нарушения внимания						
О12.	Снижение критичности						
О13.	Нарушения воли						
О14.	Ослабление контроля импульсивности						
О15.	Загруженность психическими переживаниями						
О16.	Активная социальная отстранённость						
Сумма баллов общих симптомов							
ОБЩИИ БАЛЛ							

** Оценки переносятся из бланков разовой регистрации симптоматики*

Приложение Д

Общие классы белков для всех групп

metabolic process	ATP metabolic process				
	organic substance metabolic process	macromolecule metabolic process	gene expression	protein maturation	
				transcription, DNA-templated	
				transcription, DNA-templated	transcription by RNA polymerase II
	small molecule metabolic process	organic acid metabolic process	oxoacid metabolic process	carboxylic acid metabolic process	monocarboxylic acid metabolic process
	cellular metabolic process	generation of precursor metabolites and energy			
		phosphorus metabolic process	phosphate-containing compound metabolic process	phosphorylation	nucleotide phosphorylation
		cellular aromatic compound metabolic process	aromatic compound biosynthetic proces		
		heterocycle metabolic process	heterocycle biosynthetic process		

			nucleobase-containing compound metabolic process	nucleobase-containing compound biosynthetic process	RNA biosynthetic process	nucleic acid-templated transcription
	organic substance metabolic process	organic cyclic compound metabolic process	organic cyclic compound biosynthetic process			
		organophosphate metabolic process	nucleoside phosphate metabolic process	nucleotide metabolic process	nucleoside diphosphate phosphorylation	
				nucleoside diphosphate metabolic process	purine nucleoside diphosphate metabolic	
					ribonucleoside diphosphate metabolic process	
					ribonucleoside diphosphate metabolic process	purine ribonucleoside diphosphate metabolic process
biological process	multicellular organismal process	coagulation	blood coagulation			
	localization	establishment of localization	transport	intracellular transport		
				vesicle-mediated transport		
	response to stimulus	response to stress	response to wounding	wound healing	blood coagulation	

		immune response	response to external stimulus	response to extracellular stimulus		
cellular process	cellular localization	establishment of localization in cell				
	cellular localization	cellular macromolecule localization	cellular protein localization	protein localization to organelle	intermediate filament cytoskeleton organization	
	cellular component organization or biogenesis	cellular component organization	actin cytoskeleton organization	actin filament organization		
		cellular component organization	supramolecular fiber organization			
			organelle organization	endoplasmic reticulum organization		
				cytoskeleton organization		
biological regulation	regulation of molecular function	regulation of catalytic activity	regulation of hydrolase activity	negative regulation of hydrolase activity		
				regulation of peptidase activity	regulation of endopeptidase activity	negative regulation of endopeptidase activity
	regulation of biological proces	regulation of cellular process	regulation of cellular metabolic process			

		regulation of multicellular organismal process	regulation of coagulation	negative regulation of coagulation	negative regulation of blood coagulation		
		regulation of metabolic process	regulation of biosynthetic process	regulation of cellular biosynthetic process			
			regulation of macromolecule metabolic process	regulation of gene expression	regulation of gene expression, epigenetic		
				regulation of macromolecule biosynthetic proces	regulation of RNA biosynthetic process	regulation of nucleic acid-templated transcription	
					regulation of cellular macromolecule biosynthetic process	regulation of transcription, DNA-template	
						regulation of transcription, DNA-template	regulation of transcription by RNA polymerase II
				regulation of protein metabolic process	regulation of proteolysis	negative regulation of proteolysis	negative regulation of peptidase activity

Приложение Е

Полный список биологических процессов, характеризующих значимые белки в сыворотке крови больных параноидной шизофренией (PANTHER)

actin filament bundle assembly (GO:0051017)	3.53E-02
actin filament bundle organization (GO:0061572)	4.12E-02
actin filament depolymerization (GO:0030042)	2.99E-02
actin filament polymerization (GO:0030041)	1.69E-02
actin polymerization or depolymerization (GO:0008154)	8.03E-03
ADP metabolic process (GO:0046031)	2.17E-03
alternative mRNA splicing, via spliceosome (GO:0000380)	7.13E-03
amide biosynthetic process (GO:0043604)	2.63E-05
Arp2/3 complex-mediated actin nucleation (GO:0034314)	7.04E-03
cell population proliferation (GO:0008283)	3.35E-02
cellular amide metabolic process (GO:0043603)	6.39E-05
cellular component assembly (GO:0022607)	3.64E-05
cellular component biogenesis (GO:0044085)	2.44E-05
cellular protein complex disassembly (GO:0043624)	7.78E-03
cellular protein metabolic process (GO:0044267)	4.19E-02
cellular protein-containing complex assembly (GO:0034622)	3.68E-04
chromatin assembly (GO:0031497)	4.65E-02
chromatin assembly or disassembly (GO:0006333)	2.19E-02
chromosome condensation (GO:0030261)	3.76E-02
cytoplasmic translation (GO:0002181)	1.08E-02
DNA conformation change (GO:0071103)	3.20E-02
DNA unwinding involved in DNA replication (GO:0006268)	4.43E-02
establishment of planar polarity (GO:0001736)	1.84E-02
establishment of protein localization to organelle (GO:0072594)	2.05E-03
gene silencing (GO:0016458)	3.30E-02
import into nucleus (GO:0051170)	2.32E-03
intracellular protein transport (GO:0006886)	4.76E-02
lipid biosynthetic process (GO:0008610)	3.30E-02
mRNA metabolic process (GO:0016071)	1.07E-05
mRNA processing (GO:0006397)	2.01E-05
mRNA splicing, via spliceosome (GO:0000398)	4.85E-06
negative regulation of cellular protein metabolic process (GO:0032269)	2.41E-02
negative regulation of chromatin silencing (GO:0031936)	1.25E-02
negative regulation of chromosome organization (GO:2001251)	3.82E-02
negative regulation of DNA recombination (GO:0045910)	2.99E-02
negative regulation of organelle organization (GO:0010639)	2.49E-02
negative regulation of protein metabolic process (GO:0051248)	2.84E-02
negative regulation of translation (GO:0017148)	2.74E-02
nuclear transport (GO:0051169)	2.52E-02
nucleocytoplasmic transport (GO:0006913)	2.52E-02

nucleosome organization (GO:0034728)	2.19E-02
organelle assembly (GO:0070925)	4.16E-02
organonitrogen compound biosynthetic process (GO:1901566)	3.54E-03
organonitrogen compound metabolic process (GO:1901564)	1.21E-02
peptide biosynthetic process (GO:0043043)	2.56E-05
peptide metabolic process (GO:0006518)	2.48E-06
positive regulation of actin filament polymerization (GO:0030838)	1.87E-02
positive regulation of cytoskeleton organization (GO:0051495)	2.62E-02
positive regulation of protein polymerization (GO:0032273)	3.53E-02
positive regulation of supramolecular fiber organization (GO:1902905)	1.94E-02
posttranscriptional regulation of gene expression (GO:0010608)	8.44E-03
protein depolymerization (GO:0051261)	4.76E-02
protein import (GO:0017038)	8.56E-03
protein import into nucleus (GO:0006606)	2.32E-03
protein localization to Golgi apparatus (GO:0034067)	1.04E-02
protein localization to nucleus (GO:0034504)	9.04E-04
protein localization to organelle (GO:0033365)	5.14E-04
protein metabolic process (GO:0019538)	1.63E-02
protein polymerization (GO:0051258)	2.52E-02
protein-containing complex assembly (GO:0065003)	3.31E-05
protein-containing complex disassembly (GO:0032984)	1.09E-02
protein-containing complex subunit organization (GO:0043933)	1.27E-06
Ras protein signal transduction (GO:0007265)	1.82E-03
regulation of actin filament length (GO:0030832)	3.88E-02
regulation of actin filament organization (GO:0110053)	2.12E-02
regulation of actin filament polymerization (GO:0030833)	3.49E-02
regulation of actin polymerization or depolymerization (GO:0008064)	3.88E-02
regulation of alternative mRNA splicing, via spliceosome (GO:0000381)	1.94E-02
regulation of anatomical structure size (GO:0090066)	2.26E-02
regulation of apoptotic process (GO:0042981)	3.00E-02
regulation of cell death (GO:0010941)	4.01E-02
regulation of cellular amide metabolic process (GO:0034248)	1.30E-02
regulation of cellular component biogenesis (GO:0044087)	4.66E-02
regulation of cellular component organization (GO:0051128)	1.62E-02
regulation of cellular component size (GO:0032535)	2.89E-02
regulation of cellular localization (GO:0060341)	1.88E-02
regulation of chromatin silencing (GO:0031935)	1.74E-02
regulation of gene silencing (GO:0060968)	3.36E-02
regulation of metabolic process (GO:0019222)	4.63E-02
regulation of mRNA metabolic process (GO:1903311)	9.41E-03
regulation of mRNA processing (GO:0050684)	4.34E-03
regulation of mRNA splicing, via spliceosome (GO:0048024)	1.94E-03
regulation of organelle organization (GO:0033043)	2.60E-02
regulation of protein polymerization (GO:0032271)	4.97E-02

regulation of RNA splicing (GO:0043484)	3.30E-03
regulation of supramolecular fiber organization (GO:1902903)	3.87E-02
regulation of translation (GO:0006417)	9.68E-03
ribonucleoprotein complex assembly (GO:0022618)	2.74E-04
ribonucleoprotein complex biogenesis (GO:0022613)	1.35E-03
ribonucleoprotein complex subunit organization (GO:0071826)	3.47E-04
ribosomal large subunit assembly (GO:0000027)	4.61E-02
ribosomal large subunit biogenesis (GO:0042273)	5.19E-03
ribosomal small subunit biogenesis (GO:0042274)	3.66E-02
ribosome biogenesis (GO:0042254)	9.38E-03
RNA processing (GO:0006396)	1.14E-03
RNA splicing (GO:0008380)	2.37E-05
RNA splicing, via transesterification reactions (GO:0000375)	4.85E-06
RNA splicing, via transesterification reactions with bulged adenosine as nucleophile (GO:0000377)	4.85E-06
signal peptide processing (GO:0006465)	3.70E-02
small GTPase mediated signal transduction (GO:0007264)	4.61E-03
translation (GO:0006412)	2.14E-05
translational elongation (GO:0006414)	2.14E-05
translational initiation (GO:0006413)	1.94E-02
translational termination (GO:0006415)	3.70E-02
vacuole fusion, non-autophagic (GO:0042144)	1.84E-02

Приложение Ж

Полный список биологических процессов, характеризующих значимые белки в сыворотке крови больных простой шизофрении (PANTHER)

activation of phospholipase C activity (GO:0007202)	2.75E-02
B cell activation (GO:0042113)	1.79E-02
cytoplasmic microtubule organization (GO:0031122)	2.33E-03
cytoskeleton-dependent intracellular transport (GO:0030705)	2.65E-02
exocytic process (GO:0140029)	3.76E-02
exocytosis (GO:0006887)	3.76E-02
extracellular matrix organization (GO:0030198)	6.26E-04
extracellular structure organization (GO:0043062)	6.61E-04
macromolecule catabolic process (GO:0009057)	3.75E-02
meiotic chromosome separation (GO:0051307)	4.00E-02
membrane organization (GO:0061024)	2.75E-02
microtubule cytoskeleton organization (GO:0000226)	2.97E-02
microtubule polymerization (GO:0046785)	4.00E-02
microtubule-based process (GO:0007017)	6.82E-03
movement of cell or subcellular component (GO:0006928)	1.71E-02
negative regulation of catalytic activity (GO:0043086)	2.66E-02
positive regulation of lipase activity (GO:0060193)	2.92E-02
positive regulation of metabolic process (GO:0009893)	4.45E-02
positive regulation of phospholipase activity (GO:0010518)	2.92E-02
positive regulation of phospholipase C activity (GO:0010863)	2.75E-02
protein localization to cell periphery (GO:1990778)	1.77E-02
protein localization to endoplasmic reticulum (GO:0070972)	1.52E-03
protein localization to plasma membrane (GO:0072659)	2.99E-02
regulation of exocytosis (GO:0017157)	3.52E-03
regulation of G protein-coupled receptor signaling pathway (GO:0008277)	2.12E-02
regulation of hydrolase activity (GO:0051336)	5.18E-03
regulation of lipase activity (GO:0060191)	3.84E-02
regulation of phospholipase activity (GO:0010517)	3.64E-02
regulation of phospholipase C activity (GO:1900274)	2.75E-02
regulation of secretion by cell (GO:1903530)	2.66E-03
regulation of vesicle-mediated transport (GO:0060627)	3.12E-02
regulation of wound healing (GO:0061041)	1.38E-02
resolution of meiotic recombination intermediates (GO:0000712)	2.70E-02
secretion by cell (GO:0032940)	4.81E-02
vesicle budding from membrane (GO:0006900)	4.58E-02
vesicle cytoskeletal trafficking (GO:0099518)	1.47E-02
vesicle fusion to plasma membrane (GO:0099500)	3.76E-02
vesicle organization (GO:0016050)	3.08E-02

Приложение И

Полный список биологических процессов, характеризующих значимые белки в сыворотке крови больных шизотипическим расстройством (PANTHER)

ADP metabolic process (GO:0046031)	7.56E-03
biosynthetic process (GO:0009058)	1.35E-02
brain development (GO:0007420)	3.77E-02
cell junction assembly (GO:0034329)	3.52E-02
cellular amino acid catabolic process (GO:0009063)	3.41E-02
cellular biosynthetic process (GO:0044249)	1.63E-02
cellular macromolecule biosynthetic process (GO:0034645)	8.34E-03
cellular macromolecule metabolic process (GO:0044260)	1.45E-02
cellular nitrogen compound biosynthetic process (GO:0044271)	2.27E-02
cellular protein modification process (GO:0006464)	3.56E-02
chaperone-mediated protein folding (GO:0061077)	7.56E-03
clathrin-dependent endocytosis (GO:0072583)	4.34E-02
de novo' protein folding (GO:0006458)	4.87E-03
fatty acid metabolic process (GO:0006631)	3.26E-02
G protein-coupled receptor signaling pathway (GO:0007186)	2.47E-02
head development (GO:0060322)	3.77E-02
immunoglobulin production (GO:0002377)	2.37E-02
ionotropic glutamate receptor signaling pathway (GO:0035235)	3.05E-02
iron import into cell (GO:0033212)	2.88E-02
long-chain fatty acid metabolic process (GO:0001676)	4.34E-02
macromolecule biosynthetic process (GO:0009059)	8.39E-03
macromolecule modification (GO:0043412)	1.31E-02
mitochondrial fission (GO:0000266)	3.35E-02
negative regulation of response to external stimulus (GO:0032102)	2.90E-02
nucleic acid metabolic process (GO:0090304)	7.62E-03
nucleobase-containing small molecule metabolic process (GO:0055086)	2.59E-02
organic acid metabolic process (GO:0006082)	1.73E-03
organic substance biosynthetic process (GO:1901576)	1.34E-02
organic substance catabolic process (GO:1901575)	2.95E-02
production of molecular mediator of immune response (GO:0002440)	2.97E-02
protein modification process (GO:0036211)	3.56E-02
protein stabilization (GO:0050821)	3.67E-02
proteolysis (GO:0006508)	3.42E-02
purine nucleotide metabolic process (GO:0006163)	1.33E-02
purine ribonucleotide metabolic process (GO:0009150)	2.57E-02
purine-containing compound metabolic process (GO:0072521)	1.86E-02
regulation of AMPA receptor activity (GO:2000311)	2.47E-02
regulation of cellular process (GO:0050794)	2.65E-02
regulation of neuron differentiation (GO:0045664)	4.06E-02
regulation of neurotransmitter receptor activity (GO:0099601)	4.00E-02

regulation of nitrogen compound metabolic process (GO:0051171)	3.16E-02
regulation of nucleobase-containing compound metabolic process (GO:0019219)	4.29E-03
regulation of primary metabolic process (GO:0080090)	2.60E-02
regulation of protein stability (GO:0031647)	4.00E-02
regulation of proteolysis (GO:0030162)	3.59E-03
regulation of response to external stimulus (GO:0032101)	4.20E-02
regulation of RNA metabolic process (GO:0051252)	2.89E-03
regulation of wound healing (GO:0061041)	1.26E-02
retrograde vesicle-mediated transport, Golgi to endoplasmic reticulum (GO:0006890)	7.56E-03
ribonucleotide metabolic process (GO:0009259)	3.02E-02
ribose phosphate metabolic process (GO:0019693)	3.70E-02
RNA metabolic process (GO:0016070)	4.24E-03
small molecule catabolic process (GO:0044282)	4.95E-02
small molecule metabolic process (GO:0044281)	3.02E-02
synapse assembly (GO:0007416)	4.69E-02
synaptic vesicle cycle (GO:0099504)	2.06E-02
synaptic vesicle endocytosis (GO:0048488)	1.19E-02
vesicle-mediated transport in synapse (GO:0099003)	2.06E-02
zymogen activation (GO:0031638)	1.70E-02

Приложение К

Полный список биологических процессов, характеризующих значимые белки в сыворотке крови больных острым полиморфным психотическим расстройством (PANTHER)

activation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process (GO:0006919)	9.38E-04
antigen processing and presentation (GO:0019882)	2.44E-05
apoptotic process (GO:0006915)	2.93E-02
cell death (GO:0008219)	3.79E-02
extrinsic apoptotic signaling pathway via death domain receptors (GO:0008625)	4.48E-02
ion transmembrane transport (GO:0034220)	3.96E-02
myelination (GO:0042552)	4.48E-02
negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway (GO:2001237)	3.93E-02
negative regulation of sequestering of calcium ion (GO:0051283)	3.38E-02
negative regulation of T cell proliferation (GO:0042130)	4.20E-02
neuron apoptotic process (GO:0051402)	3.38E-02
positive regulation of apoptotic process (GO:0043065)	1.36E-02
positive regulation of cell death (GO:0010942)	1.49E-02
positive regulation of cysteine-type endopeptidase activity (GO:2001056)	1.63E-03
positive regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process (GO:0043280)	1.63E-03
positive regulation of endopeptidase activity (GO:0010950)	2.13E-03
positive regulation of peptidase activity (GO:0010952)	2.13E-03
positive regulation of programmed cell death (GO:0043068)	1.40E-02
positive regulation of proteolysis (GO:0045862)	1.04E-02
programmed cell death (GO:0012501)	3.10E-02
regulation of B cell proliferation (GO:0030888)	2.54E-02
regulation of centrosome duplication (GO:0010824)	2.82E-02
regulation of cysteine-type endopeptidase activity (GO:2000116)	4.00E-03
regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process (GO:0043281)	3.54E-03
regulation of heart contraction (GO:0008016)	4.48E-02
regulation of muscle contraction (GO:0006937)	3.38E-02
regulation of release of sequestered calcium ion into cytosol (GO:0051279)	1.14E-02
regulation of sequestering of calcium ion (GO:0051282)	3.65E-02
regulation of system process (GO:0044057)	9.00E-03
release of sequestered calcium ion into cytosol (GO:0051209)	3.10E-02
sequestering of calcium ion (GO:0051208)	3.65E-02
transcription-dependent tethering of RNA polymerase II gene DNA at nuclear periphery (GO:0000972)	1.98E-02
transmembrane transport (GO:0055085)	4.53E-03