

И.В. Пинский* , В.М. Анас 

Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

*e-mail: ilya.pinskyi@mail.ru

РОЛЬ МИРНК В РАЗВИТИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА ЧЕЛОВЕКА

Биполярное расстройство – это психическое заболевание, выражающееся в повторяющихся маниакальных, депрессивных и эутичных (нормальных) фазах человеческого поведения. Различные исследования обнаружили, что изменения экспрессии или мутации определённых генов вовлечены в прогресс этого заболевания. Эти гены кодируют белки, участвующие в передаче нервных импульсов (такие, как нейромедиаторы, ионные каналы и т.д.), эндокринной регуляции настроения и других процессах. Как мы знаем, экспрессия многих белок-кодирующих генов человека на пост-транскрипционном уровне регулируется с помощью миРНК (микроРНК), которые связываются с мРНК генов и блокируют их трансляцию. Недавно проведённые зарубежные исследования показали, что некоторые миРНК могут участвовать в процессах, связанных с биполярным расстройством личности человека и даже служить его диагностическими маркерами (особенно экзосомные миРНК, циркулирующие в биологических жидкостях пациентов, таких, как цельная кровь, лимфа, плазма, сыворотка, спинномозговая жидкость и т.д.). Теоретически, метод диагностики на основе миРНК и их генов-мишеней) был бы намного безопаснее серьёзного хирургического вмешательства в ткани головного и спинного мозга пациентов для уточнения диагноза, полученного с помощью традиционных методов психологии и психотерапии, таких, как прямое наблюдение за поведением пациентов, психоанализ, изучение индивидуальной и семейной истории болезни пациентов и т.д. Но на практике применение миРНК в качестве биомаркеров психических заболеваний всё ещё сталкивается с такими трудностями, как их относительно большое количество (91), низкая специфичность в отношении конкретных психических расстройств (так как часть из них также экспрессируется при шизофрении, большом депрессивном расстройстве, суицидальном поведении и т.д.), высокая стоимость и трудоёмкость процессов выделения, очистки и хранения миРНК. Поэтому мы решили обобщить и проанализировать мировой опыт по данной теме для будущего проведения подобных исследований в Казахстане и поспособствовать выявлению относительно небольшой группы высокоспецифических миРНК, характерных для биполярного расстройства личности.

Ключевые слова: биполярное расстройство, мания, депрессия, эутимия, гены, миРНК, мРНК.

I.V. Pinskyi*, W.M. Anas

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

*e-mail: ilya.pinskyi@mail.ru

The role of miRNAs in the development of human bipolar disorder

Bipolar disorder is a mental illness characterized by recurrent manic, depressive, and euthymic (normal) phases of human behaviour. Various studies have found that changes in the expression or mutations of certain genes are involved in the progression of this disease. These genes encode proteins involved in the transmission of nerve impulses (such as neurotransmitters, ion channels, etc.), endocrine regulation of mood, and other processes. As we know, the expression of many human protein-coding genes is regulated at the post-transcriptional level by miRNAs (microRNAs), which bind to the mRNAs of genes and block their translation. Recent foreign studies have shown that some miRNAs can participate in processes associated with human bipolar disorder and even serve as diagnostic markers (especially exosomal miRNAs circulating in the biological fluids of patients, such as whole blood, lymph, plasma, serum, spinal cord liquid, etc.). Theoretically, a diagnostic method based on miRNAs and their target genes would be much safer than serious surgical intervention in the tissue of the brain and spinal cord of patients to clarify the diagnosis obtained using traditional methods of psychology and psychotherapy, such as direct observation of patient behaviour, psychoanalysis, studying the individual and family medical history of patients, etc. But in practice, the use of miRNAs as biomarkers of mental diseases still faces such difficulties as their relatively large number (91), low specificity for specific mental disorders (since some of them are also expressed in schizophrenia, major depressive disorder, suicidal behaviour etc.), the high cost and labour-intensive processes of miRNA isolation, purification and storage. Therefore,

we decided to summarize and analyze global experience on this topic for the future conduct of similar studies in Kazakhstan and contribute to the identification of a relatively small group of highly specific miRNAs characteristic of human bipolar disorder.

Key words: bipolar disorder, mania, depression, euthymia, genes, miRNAs, mRNAs.

И.В. Пинский*, В.М. Анас

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан

*e-mail: ilya.pinskyi@mail.ru

Адамның биполярлық бұзылуының дамуындағы миРНК рөлі

Биполярлық бұзылыс – адам мінез-құлқының қайталанатын маниакальды, депрессиялық және эвтимиялық (қалыпты) фазаларымен сипатталатын психикалық ауру. Түрлі зерттеулер белгілі бір гендердің экспрессиясының немесе мутациясының өзгеруі осы аурудың өршуіне қатыстынын анықтады. Бұл гендер жүйке импульстарының берілуіне (мысалы, нейротрансмиттерлер, иондық арналар және т.б.), көңіл-күйдің эндокриндік реттелуіне және басқа процестерге қатысатын ақуыздарды кодтайды. Белгілі болғандай, адамның көптеген ақуыз-кодтау гендерінің экспрессиясы посттранскрипциялық деңгейде гендердің мРНК-сымен байланысатын және олардың трансляциясын блоқтайтын миРНК (микроРНК) арқылы реттеледі. Жақында жүргізілген шетелдік зерттеулер кейбір миРНК-ның адамның биполярлы тұлғасының бұзылуымен байланысты процестерге қатыса алатынын және тіпті диагностикалық маркерлер (әсіресе пациенттердің биологиялық сұйықтықтарында, мысалы, қан, лимфа, плазма, сарысу, жұлын сұйықтығы сияқты экзосомалық миРНК) қызмет ете алатынын көрсетті, т.б.). Теориялық тұрғыдан, миРНК-ға және олардың мақсатты гендеріне негізделген диагностикалық әдіс психологиялық және психотерапияның дәстүрлі әдістерін қолдану арқылы алынған диагнозды нақтылау үшін пациенттердің миы мен жұлынының тіндеріне күрделі хирургиялық араласудан әлдеқайда қауіпсіз болар еді, мысалы, тікелей бақылау, пациенттің мінез-құлқы, психоанализ, пациенттердің жеке және отбасылық медициналық тарихын зерттеу және т.б. Бірақ іс жүзінде миРНК-ны психикалық аурулардың биомаркерлері ретінде пайдалану әлі де олардың салыстырмалы түрде көп саны (91), нақты психикалық бұзылуларға тән төмен спецификалық (өйткені олардың кейбіреулері шизофренияда, негізгі депрессиялық бұзылыстарда, суицидтік мінез-құлықта және т. б.), миРНК оқшаулау, тазарту және сақтаудың жоғары құны және еңбекті көп қажет ететін процестері. Сондықтан біз Қазақстанда осыған ұқсас зерттеулерді болашақта жүргізу үшін осы тақырып бойынша әлемдік тәжірибені жинақтап, талдауды және тұлғаның биполярлық бұзылуына тән жоғары спецификалық миРНК-ның салыстырмалы түрде шағын тобын анықтауға үлес қосуды жөн көрдік.

Түйін сөздер: биполярлық бұзылыс, мания, депрессия, эвтимия, гендер, миРНК, мРНК.

Введение

Биполярное расстройство (БР, маниакально-депрессивный психоз) – это ментальное состояние, характеризующееся экстремальными перепадами настроения, которые чередуются между эпизодами мании или гипомании и депрессии. Точная причина биполярного расстройства неизвестна, но она является комбинацией биологических (в том числе генетических) факторов и факторов окружающей среды [1].

Мания – это состояние повышенного или раздражительного настроения, повышенного тонуса, уменьшения потребности во сне, импульсивного поведения и уменьшенного стеснения. Гипомания подобна мании, но протекает легче [1]. Депрессия, с другой стороны, характеризуется пониженным настроением, потерей интереса к деятельности, снижением тонуса и изменениями сна и аппетита [1].

Диагностика биполярного расстройства включает всеобъемлющую оценку симптомов, историю болезни и семейную историю. Лечение обычно включает комбинацию лекарственной терапии, психотерапии и изменений образа жизни. Лекарства, обычно используемые против биполярного расстройства, включают стабилизаторы настроения, антипсихотики и антидепрессанты. Психотерапия, включающая в себя познавательную-поведенческую терапию и семейно-сфокусированную терапию, может помочь индивидуумам управлять своими симптомами и улучшить качество их жизни [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Статистика в мире и Казахстане

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году каждый восьмой человек на планете страдал психическими рас-

стройствами, то есть, в общей сложности, 970 миллионов человек, из которых 40 миллионов человек страдали биполярным расстройством [2]. По официальной статистике Министерства здравоохранения Республики Казахстан, контингент больных психическими расстройствами и расстройствами поведения, состоящих на диспансерном наблюдении по данным конца 2022 года составил 193 277 человек, что составляло 984,4 случая на 100 тысяч человек населения. Заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения с диагнозом, установленным впервые в жизни, в Республике Казахстан в 2022 году составила 11468 человек, что составило 58,4 случая на 100 тысяч человек населения. Из них только в городах Астана и Алматы было зарегистрировано 1127 и 934 случая, соответственно [3].

Существует три основных типа биполярного расстройства [4]:

Биполярное расстройство I. У людей с таким типом биполярного расстройства маниакальная фаза длится не менее недели. У многих есть отдельные фазы депрессии.

Биполярное расстройство II. У людей с биполярным расстройством второго типа бывают приступы длительной депрессии, но вместо полных маниакальных эпизодов у них наблюдаются слабовыраженные гипоманиакальные колебания, которые менее интенсивны и могут длиться менее недели.

Циклотимия. Люди с циклотимией испытывают некоторые симптомы гипомании и депрессии, но их недостаточно, чтобы охарактеризовать их как эпизод гипомании или депрессии [4].

Были проведены многочисленные исследования и написаны многочисленные статьи о причинах, симптомах и лечении биполярного расстройства. Некоторые из ключевых выводов включают генетику, структуру и функционирование головного мозга во время болезни, лечение и осложнения [5-8].

Генетика: биполярное расстройство часто имеет серьезную генетическую основу с более высоким риском такого состояния у индивидуумов с семейной историей этого синдрома [5].

Структура и функционирование головного мозга: исследования показали отличия в структуре и функционировании головного мозга у индивидуумов с наличием и отсутствием биполярного расстройства, включающие в себя биохимические изменения и изменения нервной активности [6].

Лечение: существуют различные способы лечения биполярного расстройства, включающие

фармакотерапию (лекарства), психотерапию и реабилитацию. Наиболее эффективные подходы к лечению могут варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и тяжести симптомов [7].

Осложнения: биполярное расстройство часто осложняется другими состояниями, включающими злоупотребление наркотиками, беспокойство и нарушения пищевого поведения [8].

Это только несколько ключевых выводов из множества исследований и статей о биполярном расстройстве. Важно помнить, что индивидуальный опыт каждого человека с биполярным расстройством может быть уникальным и то, что работает для одного, может не работать для другого. Если кто-то испытывает симптомы биполярного расстройства, он должен искать профессиональную помощь с целью точной диагностики и подходящего лечения [5-8]. В качестве биомаркеров для постановки точного диагноза могут использоваться экзосомные микроРНК, циркулирующие в крови, плазме и спинномозговой жидкости человека. Этот метод был бы неинвазивным и более безопасным для пациента в отличие от биопсии нервной ткани головного и спинного мозга, и более точным, чем только психологические методы (наблюдение за поведением пациента, психологические тесты, изучение истории его болезни, наследственности и т.д.).

Биогенез и функции миРНК

МиРНК (микроРНК) представляют собой небольшие некодирующие молекулы РНК, которые играют важную регуляторную роль в широком спектре биологических процессов. Они участвуют в контроле экспрессии генов путем связывания с комплементарными последовательностями в молекулах информационной РНК (мРНК), тем самым предотвращая трансляцию мРНК в белок [9].

МиРНК синтезируются из более длинных первичных транскриптов при-миРНК посредством ряда стадий процессинга (Рисунок 1).

Эти этапы включают расщепление при-миРНК ферментом РНКазы III Droscha с последующим экспортом пре-миРНК из ядра в цитоплазму, где она далее обрабатывается ферментом РНКазой III Dicer в зрелую миРНК [9]. Зрелая миРНК затем связывается с РНК-индуцированным комплексом «выключения» генов (RISC), который обеспечивает распознавание и расщепление мРНК-мишени [9].

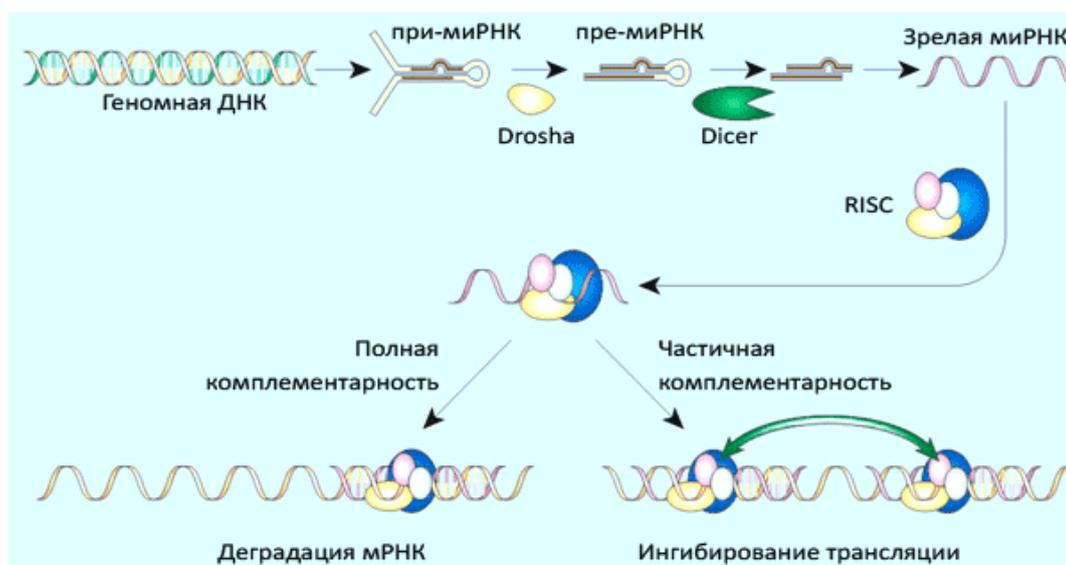


Рисунок 1 – Биогенез и функция миРНК [10]

Было показано, что миРНК играют ключевую роль в различных биологических процессах, включая развитие, дифференцировку, пролиферацию клеток, апоптоз и онкогенез. Они могут функционировать как репрессоры, так и активаторы экспрессии генов, в зависимости от степени комплементарности между миРНК и ее мРНК-мишенью [9].

Изучение миРНК стало быстро развивающейся областью, и в настоящее время исследователи работают над пониманием специфических функций отдельных миРНК и роли, которую они играют в заболеваниях. Например, несколько миРНК вовлечены в развитие рака, и считается, что они могут играть роль в развитии лекарственной устойчивости [9].

МиРНК, участвующие в развитии биполярного расстройства

В нервной системе миРНК участвуют в широком спектре процессов, включая дифференцировку и выживание нейронов, проводимость аксонов, пластичность синапсов и регуляцию высвобождения нейромедиаторов. Они также играют роль в различных неврологических расстройствах, таких, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона [11-12].

Регуляция экспрессии миРНК в нервной системе сложна и включает в себя несколько уровней контроля, включая регуляцию транскрипции, процессинг, локализацию и распознавание мишени. Кроме того, миРНК могут регу-

лироваться различными сигнальными путями, в том числе активируемыми нейромедиаторами и факторами роста [11-12].

Ученые также обсуждают потенциал миРНК в качестве терапевтических мишеней при лечении неврологических расстройств. Они подчеркивают необходимость дальнейших исследований для полного понимания функций и регуляции миРНК в нервной системе, а также их потенциального применения при разработке новых методов лечения неврологических расстройств [11-12].

Несколько исследований выявили aberrantную экспрессию миРНК у пациентов с БР. Например, Machado-Vieira et al. [13] обнаружили, что экспрессия miR-34a была значительно увеличена в префронтальной коре пациентов с БР по сравнению со здоровыми людьми. MiR-34a участвует в регуляции апоптоза и клеточного цикла и участвует в патогенезе ряда других психических расстройств [13].

В синапсах локализована группа миРНК, включая miR-219-5p, miR-124, miR-134, miR-138 и miR-125b. Эти миРНК напрямую влияют на обучение и память, передачу нервных импульсов и нейрогенез, а также на другие функции, нарушение которых способствует психическим отклонениям [14].

Существует подгруппа миРНК, опосредующая специализацию, созревание и функционирование нейронов [14]. Переход от нейральных стволовых клеток (НСК) к нейральным предшественникам и, в конечном счете, к полностью

дифференцированным нейронам в высшей степени регулируется сложным взаимодействием миРНК и других факторов. В целом считается, что *let-7*, *miR-124* и *miR-9* уменьшают пролиферацию НСК и способствуют дифференцировке нейронов. Обычно считается, что *miR-134* и *miR-25* индуцируют пролиферацию и/или ингибируют дифференцировку НСК и нейральных предшественников. Параллельно *miR-137* как уменьшает, так и увеличивает пролиферацию НСК, либо усиливая, либо противодействуя созреванию нейронов. Между этими ключевыми миРНК происходят сложные пересечения и обратные связи, частично опосредованные их генами-мишенями. Примечательно, что миРНК могут способствовать нейрогенезу на протяжении всего развития организма от эмбриона до взрослого человека. Сообщается, что нейрогенез у взрослых снижается при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии и модулируется терапией антидепрессантами. Таким образом, последующие дискуссии о регуляторных путях миРНК при психических расстройствах могут включать в себя нейроны, полученные на всех стадиях зрелости мозга [14].

Точные механизмы, с помощью которых миРНК способствуют патогенезу БР, до сих пор полностью не изучены. Однако считается, что aberrантная экспрессия миРНК у пациентов с БР может приводить к нарушению регуляции экспрессии генов и способствовать нейробиологическим изменениям, наблюдаемым при этом заболевании [14].

Экспрессия миРНК реагирует на современные методы лечения биполярного расстройства, которое, как известно, имеет пересекающиеся генетические связи с шизофренией. У крыс, получавших литий или вальпроат, в гиппокампе была изменена экспрессия группы миРНК, включающая *let-7b*, *let-7c*, *miR-128a*, *miR-24a*, *miR-30c*, *miR-34a*, *miR-221* и *miR-144*. Кроме того, концентрация *miR-134* изменяется в плазме пациентов с биполярным расстройством, получающих лечение. Вальпроат и литий значительно модулируют уровни нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), важнейшего регулятора нейронального гомеостаза, который сам регулируется как короткими, так и длинными некодирующими РНК, такими, как *miR-124a*. Примечательно, что *miR-124a* связана с депрессивным поведением. Кроме того, миРНК могут регулировать экспрессию генов, участвующих в воспалении нервной ткани, что также связано с патогенезом этого заболевания [14].

Кроме того, миРНК могут способствовать нарушению регуляции циркадного ритма у пациентов с БР [15]. Например, Roy et al. [16] обнаружили, что экспрессия *miR-124-3p* снижена в дорсолатеральной префронтальной коре пациентов с БР и что эта миРНК регулирует экспрессию генов, участвующих в циркадных ритмах. Они стремились идентифицировать миРНК, которые могли бы служить эпигенетическими биомаркерами главного депрессивного расстройства. Исследователи использовали посмертные образцы тканей головного мозга людей с главным депрессивным расстройством и сравнили их с аналогичными образцами здоровых индивидуумов. Они применили анализ с помощью микрочипов для выявления дифференциально экспрессируемых миРНК, а затем подтвердили свои результаты с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией [16].

MiR-124-3p оказалась одной из миРНК, активность которой в префронтальной коре головного мозга у людей с главным депрессивным расстройством была значительно снижена. Эта миРНК участвует в нескольких процессах, связанных с депрессией, включая нейрогенез, пластичность синапсов и воспаление нервной ткани.

Исследователи также нашли потенциальные мишени *miR-124-3p* и обнаружили, что она, по прогнозам, будет воздействовать на несколько генов, участвующих в нейропластичности и воспалении нервной ткани, включая *BDNF*, *CREB1* и *IL-6*. Нарушение регуляции этих генов ранее было вовлечено в патогенез депрессии [16].

В целом, исследование предполагает, что нарушение регуляции *miR-124-3p* может быть вовлечено в патогенез главного депрессивного расстройства, способствуя изменениям пластичности нейронов и воспалению нервной ткани. Снижение экспрессии *miR-124-3p* может привести к усилению экспрессии ее генов-мишеней, способствуя нейробиологическим изменениям, наблюдаемым при депрессии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить специфическую роль *miR-124-3p* при главном депрессивном расстройстве и выявить его потенциальные терапевтические мишени [16].

Считается, что послеродовой психоз (ПП) принадлежит к биполярному спектру. В валидационном исследовании экспрессия *miR-146a* была значительно снижена в моноцитах пациентов со впервые возникшим ПП по сравнению со здоровыми женщинами в послеродовом периоде и нерожавшими женщинами. Экспрессия *miR-212* также была значительно снижена у

пациентов с ПП с предшествующим биполярным расстройством. *In silico* miR-146a подавляла 4 гена ранее описанного признака активации моноцитов при биполярном расстройстве, а miR-212 воздействовала на экспрессию 2 таких генов. В корреляционном исследовании снижение экспрессии miR-146a в моноцитах было связано с уменьшением количества естественных Т-регуляторных клеток у пациентов с ПП. Снижение экспрессии miR-212 коррелировало с увеличением концентрации адреномедулина и снижением экспрессии IL-6 в моноцитах и более высокими уровнями клеток Th2 [17].

Bavarian et al. [18] показали, что уровни экспрессии miR-34a, которая, предположительно, воздействует на экспрессию нескольких генов, являющихся генетическими факторами риска БР, повышены в посмертной ткани мозжечка пациентов с БР, а также в культурах нейронов, полученных от пациентов с БР путем перепрограммирования фибробластов человека в индуцированные нейроны или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК), которые впоследствии дифференцируются в нейроны. Они подтвердили, что гены риска БР *ANKK3* (анкирин-3) и *CACNB3* (потенциал-зависимая субъединица бета-3 кальциевых каналов L-типа) являются прямыми мишенями miR-34a из числа предсказанных мишеней. Используя человеческие клетки-предшественники нейронов, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, мы также показываем, что усиление экспрессии miR-34a ухудшает дифференцировку нейронов, экспрессию синаптических белков и морфологию нейронов, тогда как снижение эндогенной экспрессии miR-34a усиливает развитие дендритов. В целом, они предположили, что miR-34a служит критическим связующим звеном между множественностью этиологических факторов БР и его патогенезом с помощью регуляции молекулярной сети, необходимой для развития нейронов и синаптогенеза [18]. Кроме того, miR-34a регулирует экспрессию гена *SIRT1*, который является ключевым регулятором выживания и функции нейронов, и нарушение регуляции этого пути может способствовать патофизиологии биполярного расстройства [19].

В исследовании, которое опубликовали в журнале *Schizophrenia Research* Kim et al. [20], были изучены профили экспрессии 667 миРНК в префронтальной коре головного мозга пациентов с биполярным расстройством и выявлены несколько миРНК, регуляция которых была

нарушена. Среди них было обнаружено, что уровень экспрессии miR-504, miR-145, miR-22, miR-133b, miR-154 и miR-889 значительно повышается у пациентов с биполярным расстройством по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, а уровень экспрессии miR-140-3p, miR-29a, miR-32, miR-874, miR-454, miR-520c-3p, miR-573 и miR-767-5p был пониженным. Авторы также продемонстрировали, что нарушение регуляции этих миРНК влияет на экспрессию генов, участвующих в функционировании иммунитета и воспалительном ответе, что указывает на роль воспаления в патофизиологии биполярного расстройства [20].

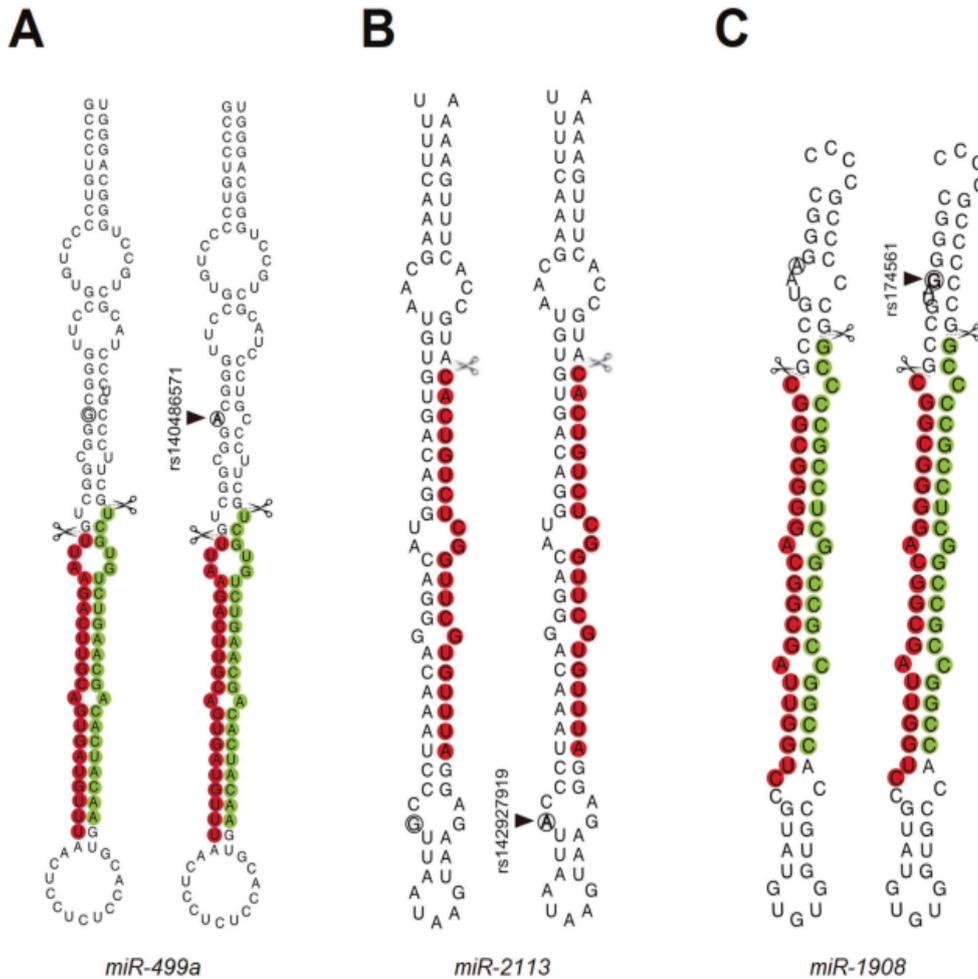
Coradduzza et al. [21] предполагают, что циркулирующие miR-144, miR-134 и miR-34 являются потенциальными биомаркерами БР. Уровень циркулирующих miR-144 и miR-134 у пациентов с БР, не принимающих лекарств, ниже, чем у здоровых лиц. Напротив, уровень циркулирующей miR-34 у пациентов с биполярным расстройством выше, чем у здоровых людей. Уровни miR-144 и miR-134 повышаются, а уровень miR-34a снижается после лечения литием. Киназа гликогенсинтазы 3 (GSK-3) является терапевтической мишенью лития при лечении БР. Киназа GSK3 β участвует в регуляции экспрессии генов путем фосфорилирования и, следовательно, дестабилизации транскрипционного фактора MEF2. Активность GSK3 β при БР подавляет свойства трансактивации MEF2. Фармакологическое ингибирование GSK3 β литием вызывает повышение активности MEF2. Белки MEF2 привлекаются к промотору-мишени GATA. Транскрипционные факторы GATA и MEF2 индуцируют синтез miR-144/451. Кроме того, фактор транскрипции MEF2 приводит к повышению уровня miR-134 у пациентов, получающих литий. P53 индуцирует транскрипцию miR-34, без p53 количество miR-34 у пациентов, получающих литий, снижается [21].

Banach et al. [22] проанализировали уровень экспрессии miR-499, miR-708 и miR-1908 в лейкоцитах больных биполярным расстройством во время депрессивного эпизода по сравнению с состоянием ремиссии. Значительное снижение уровня этих миРНК было обнаружено у пациентов во время депрессивного состояния, что обеспечивает дальнейшее понимание патофизиологии депрессии при биполярных расстройствах [22].

Tielke et al. [23] указывают на участие пяти миРНК в развитии БР: miR-137, miR-499a, miR-708, miR-1908 и miR-2113 (Рисунок 2). В

предсказанных «стебельно-петлевых» последовательностях генов *MIR499A* и *MIR2113* было идентифицировано семь редких вариантов. К ним относятся полиморфизм rs142927919 гена *MIR2113* и полиморфизм rs140486571 гена *MIR499A*. Анализ *in silico* предсказал, что rs140486571 может изменить вторичную структуру miR-499a. Функциональный анализ по-

казал, что rs140486571 существенно влияет на процессинг и экспрессию miR-499a. Эти результаты позволяют предположить, что нарушение регуляции гена *MIR499A* может способствовать развитию БР. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения вклада сети, регулируемой геном *MIR499A*, в восприимчивость к БР [23].



Прогнозирование вторичной структуры на основе минимальной свободной энергии (МСЭ): А) miR-499a дикого типа и rs140486571 (мутация G/A); В) последовательности miR-2113 дикого типа и rs142927919 (мутация G/A) и С) последовательности miR-1908 дикого типа и rs174561 (мутация A/G). Положения изменённых нуклеотидов обозначены черными кружками. Области зрелых миРНК выделены цветом (зеленый – 3р, красный – 5р). Места расщепления ферментом Дроша на обеих цепях обозначены ножницами [23].

Рисунок 2 – Предсказание вторичной структуры миРНК [23]

Циркулирующие миРНК как потенциальные маркеры биполярного расстройства

В этом разделе представлена серия исследований, показывающих, как циркулирующие

миРНК могут быть связаны с биполярным расстройством. В плазме 66 пациентов с БР, получавших литий, и 66 субъектов контрольной группы Tekdemir et al. [24] исследовали миРНК

плазмы и обнаружили значительное увеличение miR-132, miR-134, miR-152, miR-607, miR-633 и miR-652, а также значительное снижение уровней miR-15b и miR-155 у больных БР. Они предположили, что увеличение miR-134-3p, miR-652-3p и снижение miR-15b и miR-155-5p связаны с риском развития БР. Они обнаружили, что miR-155-5p явно связана с тяжестью заболевания. В качестве мишеней для этих miРНК были отмечены процессы биосинтеза и метаболизма жирных кислот, вирусный канцерогенез, инфекция EBV, а также внеклеточный матрикс и адгезия [24].

В цельной периферической крови 56 пациентов (25 женщин и 31 мужчина) с БР I типа и 52 пациентов (26 женщин и 26 мужчин) контрольной группы Tekin et al. [25] продемонстрировали значительное увеличение уровней экспрессии miR-376a-3p, miR-3680-5p, miR-4253-5p и miR-4482-3p и значительное снижение уровня miR-145-5p у пациентов с БР I типа. Они также обнаружили, что miR-145-5p влияет на экспрессию гена дофаминдекарбоксилазы (*DDC*), который может служить биомаркером биполярного расстройства I типа [25].

Интересно, что Lee et al. [26] исследовали возможность использования сывороточных miРНК в качестве специфических биомаркеров биполярного расстройства II типа. Используя секвенирование следующего поколения, они определили шесть miРНК, которые должны дифференциально регулироваться и помогут отличать пациентов с БР II типа от контрольной группы. Эти кандидатные miРНК были подтверждены с помощью ПЦР в реальном времени в когорте из 79 пациентов с БР II типа и 95 контрольных индивидуумов. На основе этих miРНК-кандидатов была построена диагностическая модель, а затем протестирована на индивидуальных группах (БР II типа: n = 20, контрольная группа: n = 20). Они обнаружили, что уровни miR-7-5p, miR-23b-3p, miR-142-3p, miR-221-5p и miR-370-3p в сыворотке крови были значительно повышены, тогда как miR-145-5p не имела существенного отличия у пациентов с БР II типа по сравнению с контрольной группой. Измерения с помощью машины опорных векторов показали, что комбинация этих важных miРНК достигла хорошей диагностической точности (AUC: 0,907) [26].

В последующем исследовании эта же группа исследовала корреляцию между miR-7-5p, miR-142-3p, miR-221-5p и miR-370-3p с уровнями белка BDNF, используя сыворотку 98 пациентов

(65 женщин и 33 мужчин), больных БР II типа [27]. Они обнаружили, что miR-7-5p, miR-221-5p и miR-370-3p значимо коррелируют с уровнями BDNF в плазме крови, а miR-142-3p значимо коррелирует с продолжительностью заболевания. Они также проанализировали корреляцию этих miРНК с полиморфизмом Val66Met белка BDNF и обнаружили, что miR-221-5p и miR-370-3p значимо коррелируют с BDNF только в генотипе Val/Met, а miR-7-5p – во всех трех генотипах [27].

Другая группа исследователей изучала miРНК у пациентов с БР с использованием плазмы крови [28]. Они сообщили о значительном увеличении концентраций miR-185-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p, miR-376b-3p и let-7i-5p у 69 пациентов с БР и 41 пациента из контрольной группы, а также о значительном снижении уровней miR-484, miR-652-3p, miR-142-3p, miR-30b-5p, miR-126-3p, miR-15a-5p, miR-126-5p и miR-301a-3p у пациентов с БР. С помощью поправки Бенджамини-Хохберга они обнаружили, что уровень miR-185-5p значительно увеличился, а уровень miR-484, miR-652-3p и miR-142-3p значительно снизился, и предположили, что эти четыре miРНК можно использовать в качестве биомаркеров со специфичностью 75,0% и чувствительностью 87,1% [28]. Подобным образом Fries et al. [29] исследовали miРНК в плазме крови 20 пациентов с БР I типа и 21 пациента контрольной группы. Они обнаружили, что набор из 33 miРНК значительно отличался в группе БР по сравнению с контрольной группой и был связан с передачей сигналов нетрина и эндотелина, рецептора 5HT₂, β 1 и β 2 адренергических рецепторов и андрогенных рецепторов. Большинство этих miРНК отличались от того, о чем ранее сообщали Ceylan et al. [28-29].

Совсем недавно, используя комплексный поиск литературы и интеллектуальный анализ данных, было предложено, что miR-106b, miR-125a, miR-142, miR-221 и miR-652 могут использоваться в качестве циркулирующих miРНК для диагностики БР [30].

В нескольких исследованиях независимо изучалось влияние мании и эутимии на экспрессию miРНК. Чтобы определить, связаны ли специфические miРНК с психотическими маниакальными эпизодами у пациентов с БР, Tabano et al. [31] сообщили о значительном увеличении концентраций miR-150-5p, miR-25-3p, miR-451a и miR-144-3p и значительном снижении уровней miR-363-3p, miR-4454, miR-7975, miR-873-3p, miR-548, miR-598-3p, miR-4443, miR-551a и

miR-6721-5p в образцах плазмы крови группы из 15 пациентов с БР и 9 субъектов контрольной группы. Это позволяет предположить, что изменения концентраций миРНК могут различаться у пациентов с манией внутри группы с БР. Функционально миРНК с повышенной концентрацией были связаны с метаболической регуляцией, а со сниженной – с нейрогенезом и развитием нервной системы.

В аналогичном направлении изучались миРНК в плазме 58 пациентов с БР I типа с маниакальными и эутимическими эпизодами (19 с манией и 39 с эутимией) и 51 пациента контрольной группы [32]. Было обнаружено, что по сравнению с контролем наблюдалось достоверное увеличение концентраций miR-9-5p, miR-29a-3p, miR-106a-5p, miR-106b-5p, miR-107, miR-125a-3p и 125b-5p у пациентов с БР с маниакальными эпизодами и значительное увеличение концентраций miR-29a-3p, miR-106b-5p, miR-107 и miR-125a-3p у пациентов с эутимическими эпизодами БР. Они также показали, что уровни miR-106a-5p и miR-107 при БР с маниакальными эпизодами были значительно более повышены, чем при эутимических эпизодах. Это исследование ясно демонстрирует миРНК, специфические к определённым состояниям у пациентов с биполярным расстройством [32].

В целом, все эти исследования показывают, что миРНК играют важную роль в патофизиологии биполярного расстройства, регулируя экспрессию генов, участвующих в выживании и функционировании нейронов, функционировании иммунитета и воспалительных реакциях, а также ангиогенезе и пластичности нейронов.

Гены-мишени миРНК, участвующие в биполярном расстройстве личности

Наследование биполярного расстройства часто зависит от взаимодействия многочисленных генов (эпистаз) или включает более сложные генетические механизмы (такие, как динамические мутации или импринтинг). Приблизительный риск появления биполярного расстройства в течение жизни для монозиготных близнецов составляет 40-70%, родственников в первом поколении 5-10%, неродственных лиц 0,5-1,5% [33]. Stahl et al. [34] идентифицировали 30 участков генетического риска, связанных с биполярным расстройством, в своём полногеномном исследовании ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) (Таблица 1). Эти значительные участки содержат гены, кодирующие ионные каналы и нейромедиаторы (*CACNA1C*, *GRIN2A*, *SCN2A*, *SLC4A1*), компоненты синапсов (*RIMS1*, *ANK3*), а также компоненты иммунитета и энергетического метаболизма [34].

Таблица 1 – Кандидатные гены биполярного расстройства личности, выявленные за последние пять лет [34-62]

Локус	Хромосома	Локус	Хромосома	Локус	Хромосома
<i>PLEKHO1</i>	1	<i>RIMS1</i>	6	<i>PC</i>	11
<i>LMAN2L</i>	2	<i>POU3F2</i>	6	<i>SHANK2</i>	11
<i>SCN2A</i>	2	<i>RPS6KA2</i>	6	<i>CACNA1C</i>	12
<i>Межгенный</i>	2	<i>THSD7A</i>	7	<i>STARD9</i>	15
<i>TRANK1</i>	3	<i>SRPK2</i>	7	<i>ALPK3</i>	15
<i>ITIH1</i>	3	<i>MRPS33</i>	7	<i>GRIN2A</i>	16
<i>CD47</i>	3	<i>ANK3</i>	10	<i>HDAC5</i>	17
<i>FSTL5</i>	4	<i>ADD3</i>	10	<i>ZCCHC2</i>	18
<i>ADCY2</i>	5	<i>FADS2</i>	11	<i>NCAN</i>	19
<i>SSBP2</i>	5	<i>PACSI</i>	11	<i>STK4</i>	20

Недавние полногеномные исследования предложили другой набор из 14 кандидатных генов, ассоциированных с биполярным и другими аффективными расстройствами личности: *ANK3*, *BACE1*, *BDNF*, *CACNA1C*, *COMT*,

CRHR1, *GRID1*, *IGF1*, *ODZ4*, *PER3*, *SHANK3*, *SIRT1*, *TLR4* и *TPH1* [35].

Гены *ANK3* и *CACNA1C* играют наиболее важную роль для развития биполярного расстройства личности [36], о чём сообщил Ferreira et al.

в своём полногеномном исследовании, целью которого было идентифицировать генетические варианты, ассоциированные с данным заболеванием. Это исследование включало анализ ДНК более чем 7,500 больных и 9,000 здоровых (контрольных) индивидуумов из многочисленных когорт по всему миру [36].

Основным выводом исследования было определение нескольких генетических вариантов, ассоциированных с БР, включая аллели генов *ANKK3* и *CACNA1C*. *ANKK3* кодирует белок, называемый анкирин G, который вовлечён в организацию и обеспечение стабильности мембран нейронов, в то время как *CACNA1C* кодирует субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала, который важен для нейронной сигнализации [36].

Было обнаружено, что вариант гена *ANKK3*, идентифицированный в этом исследовании, был значительно ассоциирован с БР, и эта ассоциация позднее была подтверждена другими исследованиями. Также было установлено, что этот вариант ассоциирован с другими психиатрическими заболеваниями, включая главное депрессивное расстройство и шизофрению [36].

Исследование также обнаружило вариант гена *CACNA1C*, который был ассоциирован с БР и идентифицирован в других исследованиях. Эти ассоциации включали несколько клинических особенностей заболевания, включая возраст его начала (первого появления), количество маниакальных эпизодов и реакцию организма на лечение литием [36].

Далее были изучены биологические функции идентифицированных генетических вариантов, включая профиль экспрессии генов в ткани головного мозга после смерти пациентов и функциональные эксперименты в культуре клеток. Эти анализы обеспечили доказательство вовлечённости генов *ANKK3* и *CACNA1C* в нейронную сигнализацию и пластичность синапсов, а также высветили потенциальные терапевтические мишени [36].

В общем и целом, это исследование обеспечивает строгое доказательство участия генов *ANKK3* и *CACNA1C* в патогенезе биполярного расстройства и подчёркивает важность будущих исследований, чтобы лучше понять биологические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации. Также это исследование подчёркивает генетическую сложность биполярного расстройства из-за многочисленных полиморфизмов в различных генах и биохимических путях, вносящих вклад в риски и клинические особенности заболевания [36].

Основным выводом исследования, проведённого рабочей группой по биполярному расстройству Консорциума полногеномных психиатрических исследований [37], была идентификация нового генетического локуса возле гена *ODZ4*, который был значительно ассоциирован с БР. Авторы также обнаружили доказательство существования нескольких других ранее предсказанных участков предрасположенности к БР, включая гены *CACNA1C*, *ANKK3* и *DGKH*. Однако, ген *ODZ4* показал наиболее сильный ассоциативный сигнал в этом исследовании [37].

Ген *ODZ4* расположен на 11-й хромосоме и кодирует белок, участвующий в развитии нервной системы. Хотя специфические биологические механизмы, связывающие ген *ODZ4* с биполярным расстройством, пока неизвестны, авторы предполагают, что этот ген может быть вовлечён в пластичность синапсов и нейронную сигнализацию, которые, как известно, нарушаются при этом заболевании [37].

Чтобы подтвердить свои выводы, авторы провели дополнительные анализы с использованием когорт случаев БР и контрольных индивидуумов. Они также провели функциональные эксперименты, чтобы изучить биологические механизмы, подчёркивающие ассоциацию между *ODZ4* и БР. Эти эксперименты включали измерение уровня экспрессии генов в ткани головного мозга у пациентов с БР после смерти и у здоровых контрольных индивидуумов, а также проверку эффектов «нокдауна» *ODZ4* на развитие нейронов в культуре клеток [37].

Также были выполнены дополнительные анализы, чтобы изучить генетические пересечения между БР и другими психиатрическими нарушениями, такими, как шизофрения и главное депрессивное расстройство. Авторы обнаружили, что локус *ODZ4* также хорошо показал некоторое свидетельство своей ассоциации с этими расстройствами, предполагая, что он может представлять собой общий фактор генетического риска для многочисленных психиатрических состояний [37].

В общем, это исследование приводит сильное доказательство вовлечённости гена *ODZ4* в патогенез БР и подчёркивает важность будущих исследований, чтобы лучше понять биологические механизмы, лежащие в основе этой ассоциации [37].

Lim et al. [38] показали положительную ассоциацию между полиморфизмом rs6746896 гена *LMAN2L* и риском БР и шизофрении в общече-

ловеческой популяции. Ген *LMAN2L* кодирует белок, принадлежащий к лектиновой группе L-типа мембранных белков 1-го типа, функцией которых является ранний секреторный путь млекопитающих [38]. Эти белки содержат домены узнавания люминальных углеводов, которые показывают гомологию с легуминозными лектинами. В отличие от других белков группы, цикл которых происходит в раннем секреторном пути и которые преимущественно ассоциированы с мембранами пост-эндоплазматического ретикулума (ЭР), белок, кодируемый этим геном, является нециклическим резидентным белком ЭР, где он функционирует в качестве рецептора-перевозчика для гликопротеинов. Предполагается, что он регулирует обмен правильно свернувшихся белков для транспорта в аппарат Гольджи и неправильно свернувшихся гликопротеинов для транспорта по убиквитин-протеасомному пути [38].

Известно, что ген *ZNF804A* вовлечён в различные нейронные процессы, которые нарушены у пациентов с шизофренией и биполярным расстройством, такие, как эмбриональное развитие нервной системы, защита нервной ткани, нейрогенез, миграция нейронов, формирование и функционирование синапсов [39]. В результате исследований было обнаружено, что белок *ZNF804A* может участвовать в процессинге пре-мРНК, контроле трансляции РНК и других способах регуляции экспрессии генов, включая некоторые гены, вовлечённые в развитие шизофрении, формирование синапсов, развитие нервной системы и воспаление [39].

Анализ экспрессии мРНК в головном мозге людей и первичных нейронах коры головного мозга крыс показывают [40], что гены, сильно коррелирующие с геном *TRANK1 (LBA)*, имеют значительную активность в биологических процессах, относящихся к пластичности дендритных отростков и синапсов, проводимости аксонов и циркадным ритмам, а также, весьма вероятно, показывают сильные ассоциации в психиатрических полногеномных исследованиях (например, ген *CACNA1C*). Таким образом, эти результаты поддерживают гипотезу, что *TRANK1* является геном потенциального риска БР. Требуются дальнейшие исследования, объясняющие его роль в этом заболевании [40].

Ген *ADCY2*, расположенный в хромосомном участке 5p15.31, экспрессируется в головном мозге и кодирует фермент синтеза молекулы вторичного мессенджера цАМФ, связанный с клеточной мембраной. Белок *ADCY2* в пер-

вую очередь регулируется гетеротримерными G-белками и производит цАМФ в ответ на внеклеточные гормоны и нейротрансмиттеры, которые связываются в качестве лигандов с рецепторами, сопряжёнными с G-белками (*GPCR*). *GPCR* представляют собой большинство рецепторов для нейромедиаторов допамина, норэпинефрина и серотонина, и принадлежат к наиболее ранним функциональным кандидатным генам для нейропсихиатрических расстройств. Функциональные вариации гена *ADCY2* могут оказывать более выраженное влияние на восприимчивость к БР, чем функциональные вариации рецепторов нейромедиаторов, где высокая степень избыточности может способствовать функциональной компенсации одного дисфункционального рецептора другим [41].

Гены *MIR2113* и *POU3F2* также ассоциированы с БР человека. Ген *MIR2113* кодирует миРНК miR-2113, которая будет обсуждаться в следующем разделе. Ген *POU3F2 (OTF7)* кодирует одного из членов класса нейронных транскрипционных факторов *POU-III*. Кодируемый белок участвует в дифференцировке нейронов и усиливает активацию генов, регулируемых кортикотропин-рилизинг-гормоном. Сверхэкспрессия этого белка связана с увеличением пролиферации клеток меланомы [42].

Ген *SYNE1* кодирует несприн-1 как часть комплекса, связывающего нуклеоскелет с цитоскелетом. Некоторые мутации в *SYNE1* вызывают нейродегенеративные и нервно-мышечные дистрофии и повышают риск рецидивирующей депрессии [43].

Ген *MAD1L1* кодирует белок контрольной точки сборки митотического веретена *MAD1*, который способствует соответствующему началу анафазы после правильного выравнивания всех хромосом в метафазной пластинке. *MAD1L1* также вовлечен в генетическую предрасположенность к шизофрении, другому психиатрическому заболеванию, имеющему существенные факторы риска, как и БР [44]. Также было обнаружено, что *MAD1L1* связан с функционированием систем вознаграждения у здоровых взрослых (промежуточный фенотип для БР и шизофрении), что добавляет дополнительные доказательства его участия в психических отклонениях [44].

Предполагается, что ген *DDN* способствует специфической в отношении последовательностей ДНК-связывающей активности факторов транскрипции, специфического и цисрегуляторного доменов РНК-полимеразы II [45].

Кодируемый белок дендрин расположен в проекции клетки и цитоплазме. Преимущественно экспрессируется в головном мозге и почках. Считается, что постсинаптический компонент дендрин, который кодируется локализованной в дендритах мРНК, модулирует структуру синаптического цитоскелета. Однако молекулярные механизмы, которые контролируют внесоматический транспорт мРНК дендрина и рекрутирование постсинаптических белков, неизвестны. [45].

Ген *ERBB2* кодирует одного из членов семейства тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста (*EGF*) [46]. Этот белок не имеет собственного лигандсвязывающего домена и поэтому не может связывать факторы роста. Тем не менее, он прочно связывается с другими членами семейства рецепторов *EGF*, образуя гетеродимер, стабилизируя связывание лиганда и усиливая опосредованную киназой активацию нижестоящих сигнальных путей, например, с участием митоген-активируемой протеинкиназы и фосфатидилинозитол-3 киназы. Сообщалось также об аллельных вариациях в позициях аминокислот 654 и 655 изоформы а (а также позициях 624 и 625 изоформы b), при этом здесь показан наиболее распространенный аллель *Pe654/Pe655*. Сообщалось об амплификации и/или сверхэкспрессии этого гена при многих видах рака, включая опухоли молочной железы и яичников. Альтернативный сплайсинг приводит к появлению нескольких дополнительных вариантов транскриптов, некоторые из которых кодируют разные изоформы, а другие не полностью охарактеризованы. Важность *ERBB2* при БР дополнительно подтверждается обнаружением значимой ассоциации по всему геному и наблюдением нарушения регуляции экспрессии *ERBB2* в дорсолатеральной префронтальной коре как при БР, так и при шизофрении. Это изменение экспрессии в значительной степени связано с пожизненным воздействием антипсихотиков, что делает *ERBB2* мишенью для клинических исследований [46].

Ген *BACE1* кодирует бета-секретазу 1, члена семейства пептидаз A1 аспарагиновых протеаз [47]. Альтернативный сплайсинг приводит к образованию множества вариантов транскриптов, один из которых кодирует препропротеин, который подвергается протеолитическому процессингу с образованием зрелой протеазы. Эта трансмембранная протеаза катализирует первый этап образования бета-амилоидного пептида из

белка-предшественника амилоида. Бета-амилоидные пептиды являются основным компонентом бета-амилоидных бляшек, которые накапливаются в мозге людей, больных болезнью Альцгеймера [47].

Ген *BDNF* кодирует член семейства белков фактора роста нервов – нейротрофический фактор головного мозга [48]. Альтернативный сплайсинг приводит к образованию множества вариантов транскриптов, по крайней мере один из которых кодирует препропротеин, который подвергается протеолитическому процессингу с образованием зрелого белка. Связывание этого белка с родственным ему рецептором способствует выживанию нейронов во взрослом мозге. Экспрессия этого гена снижается у пациентов с болезнями Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона. Этот ген может играть роль в регуляции реакции на стресс и в биологии расстройств настроения [48].

Ген *COMT* кодирует фермент катехол-О-метилтрансфераза, который катализирует перенос метильной группы от S-аденозилметионина к катехоламинам, включая нейромедиаторы дофамин, адреналин и норадреналин. Это O-метилирование приводит к одному из основных путей деградации медиаторов катехоламинов. Помимо своей роли в метаболизме эндогенных веществ, *COMT* важен в метаболизме катехоловых препаратов, используемых при лечении гипертонии, астмы и болезни Паркинсона. *COMT* встречается в тканях в двух формах: растворимой форме (*S-COMT*) и мембраносвязанной форме (*MB-COMT*). Различия между *S-COMT* и *MB-COMT* заключаются в N-конце. Несколько вариантов транскрипта образуются за счет использования альтернативных сайтов инициации трансляции и промоторов [49].

Ген *CRHR1* кодирует рецептор 1 кортикотропин-рилизинг-гормона [50]. Это рецептор, связанный с G-белком, который связывает нейропептиды семейства кортикотропин-рилизинг гормонов, которые являются основными регуляторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового пути. Кодируемый белок необходим для активации путей передачи сигналов, которые регулируют различные физиологические процессы, включая стресс, репродукцию, иммунный ответ и ожирение. Альтернативный сплайсинг приводит к образованию множества вариантов транскрипта [50].

Ген *GRID1* кодирует субъединицу каналов глутаматных рецепторов. Эти каналы опосре-

дуют большую часть быстрой возбуждающей синаптической передачи в центральной нервной системе и играют ключевую роль в синаптической пластичности [51].

Белок, кодируемый геном *IGF1*, аналогичен инсулину по функциям и структуре и является членом семейства белков, участвующих в обеспечении роста и развития [52]. Кодируемый белок получается из предшественника, связывается специфическим рецептором и секретируется. Дефекты этого гена являются причиной дефицита инсулиноподобного фактора роста I. Альтернативный сплайсинг приводит к образованию множества вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы, которые могут подвергаться аналогичному процессингу для образования зрелого белка [52].

Ген *PER3* (периодический циркадный регулятор 3) является членом семейства генов *Period* и экспрессируется в циркадном режиме в супрахиазматическом ядре, первичном водителе циркадного ритма в мозге млекопитающих [53]. Гены этого семейства кодируют компоненты циркадных ритмов двигательной активности, метаболизма и поведения. Этот ген активируется гетеродимерами транскрипционных факторов *CLOCK/ARNTL*, но затем подавляет эту активацию с помощью обратной связи с использованием гетеродимеров репрессорных белков *PER/CRY* для воздействия на *CLOCK/ARNTL*. Полиморфизмы этого гена связаны с нарушениями сна. Для этого гена обнаружено множество вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы [54].

Ген *SHANK3* (SH3 и множественные домены анкириновых повторов 3) является членом семейства генов *SHANK* [55-59]. Эти белки представляют собой многодоменные каркасные белки постсинаптического сгущения, которые соединяют рецепторы нейромедиаторов, ионные каналы и другие мембранные белки с актиновым цитоскелетом и сигнальными путями, связанными с G-белком. Белки *SHANK* также играют роль в формировании синапсов и созревании дендритных отростков [55-59]. Мутации в этом гене являются причиной расстройства аутистического спектра (*PAC*), которое характеризуется нарушениями социального взаимодействия и общения, а также ограничением моделей поведения и интересов. Мутации в этом гене также вызывают шизофрению 15 типа и являются основным причинным фактором неврологических сим-

птомов синдрома делеции 22q13.3, который также известен как синдром Фелана-Макдермида. Для этого гена описаны дополнительные изоформы, но они еще не подтверждены экспериментально [55-59].

Ген *SIRT1* кодирует член семейства белков сиртуинов, гомологов дрожжевого белка *Sir2* [60]. Члены семейства сиртуинов характеризуются основным доменом сиртуина и сгруппированы в четыре класса. Функции сиртуинов человека еще не определены; однако известно, что белки сиртуинов дрожжей регулируют эпигенетическую репрессию генов и подавляют рекомбинацию рДНК. Исследования показывают, что сиртуины человека могут функционировать как внутриклеточные регуляторные белки с моноАДФ-рибозилтрансферазной активностью. Белок, кодируемый этим геном, включен в класс I семейства сиртуинов. Альтернативный сплайсинг приводит к образованию множества вариантов транскриптов [60].

Белок, кодируемый геном *TLR4*, является членом семейства Toll-подобных рецепторов (TLR), которые играют фундаментальную роль в распознавании патогенов и активации врожденного иммунитета [61]. *TLR*-рецепторы высоко консервативны от дрозофилы до человека и имеют структурное и функциональное сходство. Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры, которые экспрессируются на инфекционных агентах, и опосредуют выработку цитокинов, необходимых для развития эффективного иммунитета. Различные *TLR* демонстрируют разные модели экспрессии. Исследования *in silico* обнаружили особенно сильное связывание поверхностного *TLR4* с белком-шипом коронавируса 2-го типа тяжелого острого респираторного синдрома (*SARS-CoV-2*), возбудителя коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Этот рецептор также участвует в событиях передачи сигнала, индуцируемых липополисахаридом (ЛПС), обнаруженным у большинства грамотрицательных бактерий. Мутации в этом гене связаны с различиями в чувствительности к ЛПС и предрасположенностью к возрастной дегенерации желтого пятна сетчатки глаза. Для этого гена обнаружено множество вариантов транскриптов, кодирующих разные изоформы [61].

Ген *TPH1* кодирует фермент семейства гидроксилаз ароматических аминокислот [62]. Кодируемый белок катализирует первый и лимитирующий этап биосинтеза серотонина, важного

гормона и нейромедиатора. Мутации в этом гене связаны с повышенным риском развития различных заболеваний и расстройств, включая шизофрению, соматическую тревогу, склонность к гневу, биполярное расстройство, суицидальное поведение, зависимости и другие [62].

Заключение

В результате исследований по всему миру были выявлены 91 миРНК, экспрессия которых изменяется при биполярном расстройстве личности (Таблица 2) [63].

Таблица 2 – МиРНК, уровень экспрессии которых меняется при биполярном расстройстве личности [63].

Образцы	Изменения экспрессии миРНК
Экзосомы из плазмы	miR-185-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p, miR-376b-3p, let-7i-5p, miR-484, miR-652-3p, miR-142-3p, miR-30b-5p, miR-126-3p, miR-15a-5p, miR-126-5p, miR-301a-3p
Плазма	miR-21-5p, miR-22-3p, miR-29-c3p, miR-92a-3p, miR-142-3p, miR-1185-2-3p, miR-3135b, miR-3194-5p, miR-4516, miR-6090, miR-6791-5p, miR-6808-5p, miR-7975, miR-7977, miR-133a-3p, miR-188-5p, miR-451a, miR-671-5p, miR-1227-5p, miR-1238-3p, miR-1268b, miR-1281, miR-3620-5p, miR-4433a-5p, miR-5739, miR-6068, miR-6125, miR-6727-5p, miR-6775-5p, miR-6800-3p, miR-6821-5p, miR-7108-5p, miR-8060
Плазма	miR-132, miR-134, miR-152, miR-607, miR-633, miR-652, miR-15b, miR-155
Плазма	miR-150-5p, miR-25-3p, miR-451a, miR-144-3p, miR-363-3p, miR-4454+miR-7975, miR-873-3p, miR-548a1, miR-598-3p, miR-4443, miR-551a, miR-6721-5p
Сыворотка	miR-7-5p, miR-23b-3p, miR-142-3p, miR-221-5p, miR-370-3p
Периферическая цельная кровь	miR-376a-3p, miR-3680-5p, miR-4253-5p, miR-4482-3p, miR-145-5p
Мононуклеарные клетки крови	miR-499-5p
Цельная кровь	Маниакальные эпизоды: miR-9-5p, miR-29a-3p, miR-106a-5p, miR-106b-5p, miR-107, miR-125a-3p, miR-125b-5p (в сравнении с контрольной группой), miR-106a-5p, miR-107 (в сравнении с эутичными эпизодами). Эутичные эпизоды: miR-29a-3p, miR-106b-5p, miR-107, miR-125a-3p (в сравнении с контрольной группой)
Кровь	miR-15a-5p, miR-17-3p, miR-17-5p, miR-18a-5p, miR-19b-3p, miR-20a-5p, miR-27a-3p, miR-30b-5p, miR-106a-5p, miR-106b-5p, miR-145-5p, miR-148b-3p, miR-210-3p, miR-339-5p, Азенапин: miR-92b-5p, miR-1343-5p. Рисперидон: miR-146b-5p, miR-664b-5p, miR-6778-5p
Плазма	let-7e-5p, miR-125a-5p (в сравнении с контрольной группой)
Плазма	miR-134 (в сравнении с большим депрессивным расстройством), miR-134 (в сравнении с контрольной группой)
Плазма	miR19b-3p
Мононуклеарные клетки крови	miR-21-3p, miR-29c-5p, miR-30d-5p, miR-140-3p, miR-330-3p, miR-330-5p, miR-345-5p, miR-378a-5p, miR-720-5p, miR-1973-5p, miR-3158-3p, miR-4521-5p, miR-1915-5p, miR-1972-5p, miR-4440-5p, miR-4793-3p
Сыворотка	(Корреляция с BDNF: miR7-5p, miR221-5p, miR370-3p)
Цельная кровь	miR-15b, miR-132, miR-652

Эти миРНК были выделены из разных образцов (цельной крови, плазмы, сыворотки, клеток крови и т.д.) у разных групп пациентов и при разных условиях (в том числе при воздействии различных лекарственных препаратов). Многие из них связаны не только с

биполярным расстройством, но и с другими психическими заболеваниями, такими как шизофрения, большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, суицидальное поведение и т.д., так как они участвуют в различных метаболических и биохимических процессах,

регулируют экспрессию огромного количества генов-мишеней [63]. Поэтому их использование в качестве диагностических маркеров пока крайне затруднительно, учитывая также высокую стоимость выделения и анализа миРНК. Пока такие исследования в Казахстане ещё не проводились. Но в будущем эта сложная про-

блема может быть решена, поскольку данный обзор тоже может послужить теоретической основой для проведения в нашей стране исследований по поиску относительно небольшой группы миРНК, обладающих высокой специфичностью в отношении биполярного расстройства личности.

Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-5) / Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. – 2013. – 5th ed. – 992 p.
2. Всемирная организация здравоохранения. Психические расстройства: информационный бюллетень. 8 июня 2022 г. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (дата обращения: 18.01.2024).
3. Жангарашева Г.К., Жаксалыкова Г.Б., Кулкаева Г.У., Шайхiev С.С., Карашутова Ж.Н., Минаева Л.Е., Ильясова Ж.Р., Шабанбаева А.М., Калимагамбетова А.Т., Кенжекулова Р.Н., Шалкарова Д.М., Абуова А.К. 2022 жылда Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі = Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2022 году / Стат. жинақ. – Астана. – 2023.- 340 б. – қазақша, орысша.
4. Harrison P.J., Geddes J.R., Tunbridge E.M. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder // Focus (Am Psychiatr Publ). – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 284-293.
5. Badner J.A., Gershon E.S. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia // Mol Psychiatry. – 2002. – Vol. 7, No. 4. – P. 405-411.
6. Soares J.C., Mann J.J. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies // Biological Psychiatry. – 1997. – Vol. 41, No. 1. – P. 86-106.
7. González-Pinto A., Alberich S., Barbeito S., Alonso M., Vieta E., Martínez-Arán A., Saenz M., López P. Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 124, No. 3. – P. 250-255.
8. Crowe M., Eggleston K., Douglas K., Porter R.J. Effects of psychotherapy on comorbid bipolar disorder and substance use disorder: A systematic review // Bipolar Disord. – 2021. – Vol. 23, No. 2. – P. 141-151.
9. Bushati N., Cohen S.M. MicroRNA functions // Annu Rev Cell Dev Biol. – 2007. – vol. 23. – P. 175-205.
10. Старокодомский П. Обо всех РНК на свете, больших и малых. 9 июня 2010. [Электронный ресурс]. URL: <https://biomolecula.ru/articles/obo-vsekh-rnk-na-svete-bolshikh-i-malykh> (дата обращения: 16.01.2024).
11. Zhao X., He X., Han X., Yu Y., Ye F., Chen Y., Hoang T., Xu X., Mi Q.S., Xin M., Wang F., Appel B., Lu Q.R. MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation // Neuron. – 2010. – Vol. 65, No 5. – P. 612-626.
12. Yajjakis C. Regulatory Role of MicroRNAs in Brain Development and Function // Adv Exp Med Biol. – 2020. – Vol. 1195. – P. 237-247.
13. Machado-Vieira R., Salvadore G., Luckenbaugh D.A., Manji H.K., Zarate C.A. Jr. Rapid onset of antidepressant action: A new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder // J Clin Psychiatry. – 2008. – Vol. 69, No 6. – P. 946-958.
14. Kocerha J., Dwivedi Y., Brennand K.J. Noncoding RNAs and neurobehavioral mechanisms in psychiatric disease // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, No 6. – P. 677-684.
15. Żurawek D., Turecki G. miR-124-3p mediates polygenic risk shared between schizophrenia and bipolar disorder // Neuron. – 2023. – Vol. 111, No 2. – P. 144-146.
16. Roy B., Dunbar M., Shelton R.C., Dwivedi Y. Identification of microRNA-124-3p as a putative epigenetic signature of major depressive disorder // Neuropsychopharmacology. – 2017. – Vol. 42, No 4. – P. 864-875.
17. Weigelt K., Bergink V., Burgerhout K.M., Pescatori M., Wijkhuijs A., Drexhage H.A. Down-regulation of inflammation-protective microRNAs 146a and 212 in monocytes of patients with postpartum psychosis // Brain Behav Immun. – 2013. – Vol. 29. – P.147-155.
18. Bavamian S., Mellios N., Lalonde J., Fass D.M., Wang J., Sheridan S.D., Madison J.M., Zhou F., Rueckert E.H., Barker D., Perlis R.H., Sur M., Haggarty S.J. Dysregulation of miR-34a links neuronal development to genetic risk factors for bipolar disorder // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, No 5. – P. 573-584.
19. Tufekci K.U., Alural B., Tarakcioglu E., San T., Genc S. Lithium inhibits oxidative stress-induced neuronal senescence through miR-34a // Mol Biol Rep. – 2021. – Vol. 48, No 5. – P. 4171-4180.
20. Kim A.H., Reimers M., Maher B., Williamson V., McMichael O., McClay J.L., van den Oord E.J., Riley B.P., Kendler K.S., Vladimirov V.I. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders // Schizophr Res. – 2010. – Vol. 124, No 1-3. – P. 183-191.

21. Coradduzza D., Garroni G., Congiargiu A., Balzano F., Cruciani S., Sedda S., Nivoli A., Maioli M. MicroRNAs, Stem Cells in Bipolar Disorder, and Lithium Therapeutic Approach // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No 18. – P. 10489. doi: 10.3390/ijms231810489. PMID: 36142403; PMCID: PMC9502703.
22. Banach E., Dmitrzak-Weglarz M., Pawlak J., Kapelski P., Szczepankiewicz A., Rajewska-Rager A., Slopian A., Skibinska M., Czerski P., Hauser J. Dysregulation of miR-499, miR-708 and miR-1908 during a depression episode in bipolar disorders // *Neurosci Lett.* – 2017. – Vol. 654. – P. 117-119.
23. Tielke A., Martins H., Pelzl M.A., Maaser-Hecker A., David F.S., Reinbold C.S., Streit F., Sirignano L., Schwarz M., Vedder H., Kammerer-Ciernioch J., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Hautzinger M., Hüntner K., Degenhardt F., Fischer S.B., Beins E.C., Herms S., Hoffmann P., Schulze T.G., Witt S.H., Rietschel M., Cichon S., Nöthen M.M., Schratz G., Forstner A.J. Genetic and functional analyses implicate microRNA 499A in bipolar disorder development // *Transl Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12, No 1. – P. 437.
24. Tekdemir R., Selvi Y., Altınbaş K., Koçak N. Decreased miR-15b-5p/miR-155-5p levels and increased miR-134-5p/miR-652-3p levels among BD patients under lithium treatment // *J. Affect. Disord.* – 2022. – Vol. 317. – P. 6–14.
25. Tekin S.S., Erdal M.E., Asoğlu M., Ay Ö.İ., Ay M.E., Yılmaz Ş.G. Biomarker potential of hsa-miR-145-5p in peripheral whole blood of manic bipolar I patients // *Braz. J. Psychiatry.* – 2022. – Vol. 40. – P. 378–387.
26. Lee S.Y., Lu R.B., Wang L.J., Chang C.H., Lu T., Wang T.Y., Tsai K.W. Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1131. doi: 10.1038/s41598-020-58195-0. PMID: 31980721; PMCID: PMC6981268.
27. Lee S.Y., Wang T.Y., Lu R.B., Wang L.J., Chang C.H., Chiang Y.C., Tsai K.W. Peripheral BDNF correlated with miRNA in BD-II patients // *J. Psychiatr. Res.* – 2020. – Vol. 136. – P. 184–189.
28. Ceylan D., Tufekci K.U., Keskinoglu P., Genc S., Özerdem A. Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 262. – P. 99-107.
29. Fries G.R., Lima C.N., Valvassori S.S., Zunta-Soares G., Soares J.C., Quevedo J. Preliminary investigation of peripheral extracellular vesicles' microRNAs in bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* – 2019. – Vol. 255. – P. 10–14.
30. Clausen A.R., Durand S., Petersen R.L., Staunstrup N.H., Qvist P. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers for Patient Stratification in Bipolar Disorder: A Combined Review and Data Mining Approach // *Genes (Basel).* – 2022. – Vol. 13, № 6. – P. 1038. doi: 10.3390/genes13061038. PMID: 35741801; PMCID: PMC9222282.
31. Tabano S., Caldiroli A., Terrasi A., Colapietro P., Grassi S., Carnevali G.S., Fontana L., Serati M., Vaira V., Altamura A.C., Miozzo M., Buoli M. A miRNome analysis of drug-free manic psychotic bipolar patients versus healthy controls // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2020. – Vol. 270. – P. 893–900.
32. Camkurt M.A., Karababa I.F., Erdal M.E., Kandemir S.B., Fries G.R., Bayazit H., Ay M.E., Kandemir H., Ay I., Coşkun S., Çiçek E., Selek S. MicroRNA dysregulation in manic and euthymic patients with bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* – 2020. – Vol. 261. – P. 84–90.
33. Craddock N., Jones I. Genetics of bipolar disorder // *J Med Genet.* – 1999. – Vol. 36, No. 8. – P. 585-594.
34. Stahl E.A., Breen G., Forstner A.J., McQuillin A., Ripke S., Trubetskoy V., Mattheisen M., Wang Y., Coleman J.R.I., Gaspar H.A., de Leeuw C.A., Steinberg S., Pavlides J.M.W., Trzaskowski M., Byrne E.M., Pers T.H., Holmans P.A., Richards A.L., Abbott L., Agero B., Akil H., Albani D., Alliey-Rodriguez N., Als T.D., Anjorin A., Antilla V., Awasthi S., Badner J.A., Bækvad-Hansen M., Barchas J.D., Bass N., Bauer M., Belliveau R., Bergen S.E., Pedersen C.B., Bøen E., Boks M.P., Boocock J., Budde M., Bunney W., Burmeister M., Bybjerg-Grauholm J., Byerley W., Casas M., Cerrato F., Cervantes P., Chambert K., Charney A.W., Chen D., Churchhouse C., Clarke T.K., Coryell W., Craig D.W., Cruceanu C., Curtis D., Czerski P.M., Dale A.M., de Jong S., Degenhardt F., Del-Favero J., DePaulo J.R., Djurovic S., Dobbyn A.L., Dumont A., Elvsåshagen T., Escott-Price V., Fan C.C., Fischer S.B., Flickinger M., Foroud T.M., Forty L., Frank J., Fraser C., Freimer N.B., Frisén L., Gade K., Gage D., Garnham J., Giambartolomei C., Pedersen M.G., Goldstein J., Gordon S.D., Gordon-Smith K., Green E.K., Green M.J., Greenwood T.A., Grove J., Guan W., Guzman-Parra J., Hamshere M.L., Hautzinger M., Heilbronner U., Herms S., Hipolito M., Hoffmann P., Holland D., Huckins L., Jamain S., Johnson J.S., Juréus A., Kandaswamy R., Karlsson R., Kennedy J.L., Kittel-Schneider S., Knowles J.A., Kogevinas M., Koller A.C., Kupka R., Lavebratt C., Lawrence J., Lawson W.B., Leber M., Lee P.H., Levy S.E., Li J.Z., Liu C., Lucae S., Maaser A., MacIntyre D.J., Mahon P.B., Maier W., Martinson L., McCarroll S., McGuffin P., McInnis M.G., McKay J.D., Medeiros H., Medland S.E., Meng F., Milani L., Montgomery G.W., Morris D.W., Mühlisen T.W., Mullins N., Nguyen H., Nievergelt C.M., Adolfsson A.N., Nwulia E.A., O'Donovan C., Loohuis L.M.O., Ori A.P.S., Oruc L., Ösby U., Perlis R.H., Perry A., Pfennig A., Potash J.B., Purcell S.M., Regeer E.J., Reif A., Reinbold C.S., Rice J.P., Rivas F., Rivera M., Roussos P., Ruderfer D.M., Ryu E., Sánchez-Mora C., Schatzberg A.F., Scheftner W.A., Schork N.J., Shannon Weickert C., Shekhtman T., Shilling P.D., Sigurdsson E., Slaney C., Smeland O.B., Sobell J.L., Söholm Hansen C., Spijker A.T., St Clair D., Steffens M., Strauss J.S., Streit F., Strohmaier J., Szlinger S., Thompson R.C., Thorgeirsson T.E., Treutlein J., Vedder H., Wang W., Watson S.J., Weickert T.W., Witt S.H., Xi S., Xu W., Young A.H., Zandi P., Zhang P., Zöllner S.; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Adolfsson R., Agartz I., Alda M., Backlund L., Baune B.T., Bellivier F., Berrettini W.H., Biernacka J.M., Blackwood D.H.R., Boehnke M., Børglum A.D., Corvin A., Craddock N., Daly M.J., Dannlowski U., Esko T., Etain B., Frye M., Fullerton J.M., Gershon E.S., Gill M., Goes F., Grigoriou-Serbanescu M., Hauser J., Hougaard D.M., Hultman C.M., Jones I., Jones L.A., Kahn R.S., Kirov G., Landén M., Leboyer M., Lewis C.M., Li Q.S., Lissowska J., Martin N.G., Mayoral F., McElroy S.L., McIntosh A.M., McMahon F.J., Melle I., Metspalu A., Mitchell P.B., Morken G., Mors O., Mortensen P.B., Müller-Myhsok B., Myers R.M., Neale B.M., Nimgaonkar V., Nordentoft M., Nöthen M.M., O'Donovan M.C., Oedegaard K.J., Owen M.J., Paciga S.A., Pato C., Pato M.T., Posthuma D., Ramos-Quiroga J.A., Ribasés M., Rietschel M., Rouleau G.A., Schalling M., Schofield P.R., Schulze T.G., Serretti A., Smoller J.W., Stefansson H., Stefansson K., Stordal E., Sullivan P.F., Turecki G., Vaaler A.E., Vieta E., Vincent J.B., Werge T., Nurnberger J.I., Wray N.R., Di

Florio A., Edenberg H.J., Cichon S., Ophoff R.A., Scott L.J., Andreassen O.A., Kelsø J., Sklar P.; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder // *Nat Genet.* – 2019. – Vol. 5, No. 5. – P. 793-803.

35. Ma K.J., Lin Y.J., Liu C.S., Tseng P.Y., Wang S.H., Yao C.Y., Wang J.Y. Association between 14 candidate genes, PM2.5, and affective disorders: a study of the Taiwan Biobank // *BMC Public Health.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 2346. doi: 10.1186/s12889-023-16764-8. PMID: 38012695; PMCID: PMC10683147.

36. Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., Jones I.R., Ruderfer D.M., Jones L., Fan J., Kirov G., Perlis R.H., Green E.K., Smoller J.W., Grozeva D., Stone J., Nikolov I., Chambert K., Hamshere M.L., Nimgaonkar V.L., Moskvina V., Thase M.E., Caesar S., Sachs G.S., Franklin J., Gordon-Smith K., Ardlie K.G., Gabriel S.B., Fraser C., Blumenstiel B., Defelice M., Breen G., Gill M., Morris D.W., Elkin A., Muir W.J., McGhee K.A., Williamson R., MacIntyre D.J., MacLean A.W., St C.D., Robinson M., Van Beck M., Pereira A.C., Kandaswamy R., McQuillin A., Collier D.A., Bass N.J., Young A.H., Lawrence J., Ferrier I.N., Anjorin A., Farmer A., Curtis D., Scolnick E.M., McGuffin P., Daly M.J., Corvin A.P., Holmans P.A., Blackwood D.H., Gurling H.M., Owen M.J., Purcell S.M., Sklar P., Craddock N.; Wellcome Trust Case Control Consortium. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40, No. 9. – P. 1056-1058.

37. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4 // *Nature genetics.* – 2011. – Vol. 43, No. 10. – P. 977-983.

38. Lim C.H., Zain S.M., Reynolds G.P., Zain M.A., Roffeei S.N., Zainal N.Z., Kanagasundram S., Mohamed Z. Genetic association of LMAN2L gene in schizophrenia and bipolar disorder and its interaction with ANK3 gene polymorphism // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 54. – P. 157-162.

39. Münch-Anguiano L., Camarena B., Nieto-Quinto J., de la Torre P., Pedro Laclette J., Hirata-Hernández H., Hernández-Muñoz S., Aguilar-García A., Becerra-Palars C., Gutiérrez-Mora D., Ortega-Ortiz H., Escamilla-Orozco R., Saracco-Álvarez R., Bustos-Jaimes I. Genetic analysis of the ZNF804A gene in Mexican patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder // *Gene.* – 2022. – Vol. 829, No. 146508. doi: 10.1016/j.gene.146508. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35447233.

40. Li W., Cai X., Li H.J., Song M., Zhang C.Y., Yang Y., Zhang L., Zhao L., Liu W., Wang L., Shao M., Zhang Y., Zhang C., Cai J., Zhou D.S., Li X., Hui L., Jia Q.F., Qu N., Zhong B.L., Zhang S.F., Chen J., Xia B., Li Y., Song X., Fan W., Tang W., Tang W., Tang J., Chen X., Yue W., Zhang D., Fang Y., Xiao X., Li M., Lv L., Chang H. Independent replications and integrative analyses confirm *TRANK1* as a susceptibility gene for bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology.* – 2021. – Vol. 46, No 6. – P. 1103-1112.

41. Mühleisen T.W., Leber M., Schulze T.G., Strohmaier J., Degenhardt F., Treutlein J., Mattheisen M., Forstner A.J., Schumacher J., Breuer R., Meier S., Herms S., Hoffmann P., Lacour A., Witt S.H., Reif A., Müller-Myhsok B., Lucae S., Maier W., Schwarz M., Vedder H., Kammerer-Ciernoch J., Pfennig A., Bauer M., Hautzinger M., Moebus S., Priebe L., Czerski P.M., Hauser J., Lissowska J., Szeszenia-Dabrowska N., Brennan P., McKay J.D., Wright A., Mitchell P.B., Fullerton J.M., Schofield P.R., Montgomery G.W., Medland S.E., Gordon S.D., Martin N.G., Krasnow V., Chuchalin A., Babadjanova G., Pantelejeva G., Abramova L.I., Tiganov A.S., Polonikov A., Khusnutdinova E., Alda M., Grof P., Rouleau G.A., Turecki G., Laprise C., Rivas F., Mayoral F., Kogevinas M., Grigoriou-Serbanescu M., Propping P., Becker T., Rietschel M., Nöthen M.M., Cichon S. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder // *Nat Commun.* – 2014. – Vol.5, no 3339. doi: 10.1038/ncomms4339. PMID: 24618891.

42. Chen C., Meng Q., Xia Y., Ding C., Wang L., Dai R., Cheng L., Gunaratne P., Gibbs R.A., Min S., Coarfa C., Reid J.G., Zhang C., Jiao C., Jiang Y., Giase G., Thomas A., Fitzgerald D., Brunetti T., Shieh A., Xia C., Wang Y., Wang Y., Badner J.A., Gershon E.S., White K.P., Liu C. The transcription factor POU3F2 regulates a gene coexpression network in brain tissue from patients with psychiatric disorders // *Sci Transl Med.* – 2018. – Vol. 10, No 472:eaat8178. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8178. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30545964; PMCID: PMC6494100.

43. Green E.K., Grozeva D., Forty L., Gordon-Smith K., Russell E., Farmer A., Hamshere M., Jones I.R., Jones L., McGuffin P., Moran J.L., Purcell S., Sklar P., Owen M.J., O'Donovan M.C., Craddock N. Association at SYNE1 in both bipolar disorder and recurrent major depression // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, No 5. – P. 614-617.

44. Zhao L., Chang H., Zhou D.S., Cai J., Fan W., Tang W., Tang W., Li X., Liu W., Liu F., He Y., Bai Y., Sun Y., Dai J., Li L., Xiao X., Zhang C., Li M. Replicated associations of *FADS1*, *MAD1L1*, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population // *Transl Psychiatry.* – 2018. – Vol. 8, No 1. – P. 270. doi: 10.1038/s41398-018-0337-x. PMID: 30531795; PMCID: PMC6286364.

45. Kremerskothen J., Kindler S., Finger I., Veltel S., Barnekow A. Postsynaptic recruitment of Dendrin depends on both dendritic mRNA transport and synaptic anchoring // *J Neurochem.* – 2006. – Vol. 96, No 6. – P. 1659-1666.

46. Mühleisen T.W., Reinbold C.S., Forstner A.J., Abramova L.I., Alda M., Babadjanova G., Bauer M., Brennan P., Chuchalin A., Cruceanu C., Czerski P.M., Degenhardt F., Fischer S.B., Fullerton J.M., Gordon S.D., Grigoriou-Serbanescu M., Grof P., Hauser J., Hautzinger M., Herms S., Hoffmann P., Kammerer-Ciernoch J., Khusnutdinova E., Kogevinas M., Krasnov V., Lacour A., Laprise C., Leber M., Lissowska J., Lucae S., Maaser A., Maier W., Martin N.G., Mattheisen M., Mayoral F., McKay J.D., Medland S.E., Mitchell P.B., Moebus S., Montgomery G.W., Müller-Myhsok B., Oruc L., Pantelejeva G., Pfennig A., Pojskic L., Polonikov A., Reif A., Rivas F., Rouleau G.A., Schenk L.M., Schofield P.R., Schwarz M., Streit F., Strohmaier J., Szeszenia-Dabrowska N., Tiganov A.S., Treutlein J., Turecki G., Vedder H., Witt S.H., Schulze T.G., Rietschel M., Nöthen M.M., Cichon S. Gene set enrichment analysis and expression pattern exploration implicate an involvement of neurodevelopmental processes in bipolar disorder // *Journal of Affective Disorders.* – 2018. – Vol. 228. – P. 20-25.

47. Yin W., Wan K., Zhu W., Zhou X., Tang Y., Zheng W., Cao J., Song Y., Zhao H., Zhu X., Sun Z. Bilateral Hippocampal Volume Mediated the Relationship Between Plasma BACE1 Concentration and Memory Function in the Early Stage of Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study // *J Alzheimers Dis.* – 2023. – Vol. 92, № 3. – P. 1001-1013.

48. Guillot C.R., Kelly M.E., Phillips N.B., Su M.Y., Douglas M.E., Poe D.J., Berman M.E., Liang T. BDNF and stress/mood-related interactions on emotional disorder symptoms, executive functioning, and deliberate self-harm // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 163. – P. 195-201.
49. Gong J., Zhang T., Zhou L., Mo Y., Yu F., Liu M., Yang L., Liu J. Gender divergent effect of COMT gene rs4680 polymorphism on the association between executive dysfunction and psychotic-like experiences // *Behav Brain Res.* – 2023 – Vol. 439. – P. 114215. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114215. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36372244.
50. Hernández-Díaz Y., González-Castro T.B., Juárez-Rojop I.E., Tovilla-Zárate C.A., López-Narváez M.L., Genis-Mendoza A.D., Fresan A., Nicolini H. The role of rs242941, rs1876828, rs242939 and rs110402 polymorphisms of CRHR1 gene and the depression: systematic review and meta-analysis // *Genes Genomics.* – 2021. – Vol. 43, № 11. – P. 1339-1349.
51. Nenadic I., Maitra R., Scherpiet S., Gaser C., Schultz C.C., Schachtzabel C., Smesny S., Reichenbach J.R., Treutlein J., Mühleisen T.W., Deufel T., Cichon S., Rietschel M., Nöthen M.M., Sauer H., Schölsser R.G. Glutamate receptor δ 1 (GRID1) genetic variation and brain structure in schizophrenia // *J Psychiatr Res.* – 2012. – Vol. 46, № 12. – P. 1531-1539.
52. Adamis D., Eikelenboom P. The Role of Insulin-Like Growth Factor 1 in Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2022. – Vol. 51, № 6. – P. 449-459.
53. Aytac H.M., Pehlivan M., Oyaci Y., Pehlivan S. PERIOD3 (PER3) VNTR Variant Associated with Seasonal Pattern and Family History in Bipolar Disorder // *Psychiatr Danub.* – 2022. – Vol. 34, № 4. – P. 695-699.
54. Li T., Xie Y., Tao S., Zou L., Yang Y., Mou X., Wang M., Zhou P., Tao F., Wu X. Moderating effects of PER3 gene DNA methylation on the association of sleep quality with mental health in Chinese young adults // *J Affect Disord.* – 2023. – Vol. 323. – P. 716-722.
55. Koza S.A., Tabet A.C., Bonaglia M.C., Andres S., Anderlid B.M., Aten E., Stiefsohn D.; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Evans D.G., van Ravenswaaij-Arts C.M.A., Kant S.G. Consensus recommendations on counselling in Phelan-McDermid syndrome, with special attention to recurrence risk and to ring chromosome 22 // *Eur J Med Genet.* – 2023. – Vol. 66, № 7. – P. 104773. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104773. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37120077.
56. Schön M., Lapunzina P., Nevado J., Mattina T., Gunnarsson C., Hadzsiev K., Verpelli C., Bourgeron T., Jesse S., van Ravenswaaij-Arts C.M.A.; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Hennekam R.C. Definition and clinical variability of SHANK3-related Phelan-McDermid syndrome // *Eur J Med Genet.* – 2023. – Vol. 66, № 7. – P. 104754. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104754. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37003575.
57. Zhang L., Bang S., He Q., Matsuda M., Luo X., Jiang Y.H., Ji R.R. SHANK3 in vagal sensory neurons regulates body temperature, systemic inflammation, and sepsis // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1124356. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124356. PMID: 36845137; PMCID: PMC9944123.
58. Wang Y., Chiola S., Yang G., Russell C., Armstrong C.J., Wu Y., Spampanato J., Tarboton P., Ullah H.M.A., Edgar N.U., Chang A.N., Harmin D.A., Bocchi V.D., Vezzoli E., Besusso D., Cui J., Cattaneo E., Kubanek J., Shcheglovitov A. Modeling human telencephalic development and autism-associated SHANK3 deficiency using organoids generated from single neural rosettes. *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 5688. doi: 10.1038/s41467-022-33364-z. PMID: 36202854; PMCID: PMC9537523.
59. Siddiqua H., Akter Y., Uddin M.N., Kulkarni M., Hossain M.A., Aziz M.A., Ahmed M.S., Chowdhury M.A., Islam M.S., Marzan L.W. SHANK3 genetic polymorphism and susceptibility to ASD: evidence from molecular, in silico, and meta-analysis approaches // *Mol Biol Rep.* – 2022. – Vol. 49, № 9. – P. 8449-8460.
60. Kubiliute A., Gedvilaite G., Vilkeviciute A., Kriauciuniene L., Bruzaite A., Zaliuniene D., Liutkeviciene R. The role of SIRT1 level and SIRT1 gene polymorphisms in optic neuritis patients with multiple sclerosis // *Orphanet J Rare Dis.* – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 64. doi: 10.1186/s13023-023-02665-x. PMID: 36949521; PMCID: PMC10031967.
61. Conte C., Ingrassia A., Breve J., Bol J.J., Timmermans-Huisman E., van Dam A.M., Beccari T., van de Berg W.D.J. Toll-like Receptor 4 Is Upregulated in Parkinson's Disease Patients and Co-Localizes with pSer129 α Syn: A Possible Link with the Pathology // *Cells.* – 2023. – Vol. 12, № 10. – P. 1368. doi: 10.3390/cells12101368. PMID: 37408202; PMCID: PMC10263232.
62. Gao K., Ayati M., Koyuturk M., Calabrese J.R., Ganocy S.J., Kaye N.M., Lazarus H.M., Christian E., Kaplan D. Protein Biomarkers in Monocytes and CD4+ Lymphocytes for Predicting Lithium Treatment Response of Bipolar Disorder: a Feasibility Study with Tyramine-Based Signal-Amplified Flow Cytometry // *Psychopharmacol Bull.* – 2022. – Vol. 52, № 1. – P. 8-35.
63. Roy B., Ochi S., Dwivedi Y. Potential of Circulating miRNAs as Molecular Markers in Mood Disorders and Associated Suicidal Behavior // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 4664. doi: 10.3390/ijms24054664. PMID: 36902096; PMCID: PMC10003208.

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (2013) / *Arlington, VA: American Psychiatric Publishing*, 5th ed., 992 p.
2. Adamis D., Eikelenboom P. (2022) The Role of Insulin-Like Growth Factor 1 in Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, vol. 51, no. 6, pp. 449-459.
3. Aytac H.M., Pehlivan M., Oyaci Y., Pehlivan S. (2022) PERIOD3 (PER3) VNTR Variant Associated with Seasonal Pattern and Family History in Bipolar Disorder. *Psychiatr Danub.*, vol. 34, no. 4, pp. 695-699.

4. Badner J.A., Gershon E.S. (2002) Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, vol. 7, no. 4, pp. 405-411.
5. Banach E., Dmitrzak-Weglarczyk M., Pawlak J., Kapelski P., Szczepankiewicz A., Rajewska-Rager A., Slopian A., Skibinska M., Czerniak P., Hauser J. (2017) Dysregulation of miR-499, miR-708 and miR-1908 during a depression episode in bipolar disorders. *Neurosci Lett.*, vol. 654, pp. 117-119.
6. Bavarian S., Mellios N., Lalonde J., Fass D.M., Wang J., Sheridan S.D., Madison J.M., Zhou F., Rueckert E.H., Barker D., Perlis R.H., Sur M., Haggarty S.J. (2015) Dysregulation of miR-34a links neuronal development to genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, vol. 20, no. 5, pp. 573-584.
7. Bushati N., Cohen S.M. (2007) MicroRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, vol. 23, pp. 175-205.
8. Camkurt M.A., Karababa I.F., Erdal M.E., Kandemir S.B., Fries G.R., Bayazit H., Ay M.E., Kandemir H., Ay I., Coşkun S., Çiçek E., Selek S. (2020) MicroRNA dysregulation in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, vol. 261, pp. 84-90.
9. Ceylan D., Tufekci K.U., Keskinoglu P., Genc S., Özerdem A. (2020) Circulating exosomal microRNAs in bipolar disorder. *J Affect Disord.*, vol. 262, pp. 99-107.
10. Chen C., Meng Q., Xia Y., Ding C., Wang L., Dai R., Cheng L., Gunaratne P., Gibbs R.A., Min S., Coarfa C., Reid J.G., Zhang C., Jiao C., Jiang Y., Giase G., Thomas A., Fitzgerald D., Brunetti T., Shieh A., Xia C., Wang Y., Wang Y., Badner J.A., Gershon E.S., White K.P., Liu C. (2018) The transcription factor POU3F2 regulates a gene coexpression network in brain tissue from patients with psychiatric disorders. *Sci Transl Med.*, vol. 10, no. 472:eaat8178. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8178. PMID: 30545964; PMCID: PMC6494100.
11. Clausen A.R., Durand S., Petersen R.L., Staunstrup N.H., Qvist P. (2022) Circulating miRNAs as Potential Biomarkers for Patient Stratification in Bipolar Disorder: A Combined Review and Data Mining Approach. *Genes (Basel)*, vol. 13, no. 6, p. 1038. doi: 10.3390/genes13061038. PMID: 35741801; PMCID: PMC9222282.
12. Conte C., Ingrassia A., Breve J., Bol J.J., Timmermans-Huisman E., van Dam A.M., Beccari T., van de Berg W.D.J. (2023) Toll-like Receptor 4 Is Upregulated in Parkinson's Disease Patients and Co-Localizes with pSer129 α Syn: A Possible Link with the Pathology. *Cells*, vol. 12, no. 10, p. 1368. doi: 10.3390/cells12101368. PMID: 37408202; PMCID: PMC10263232.
13. Coradduzza D., Garroni G., Congiargiu A., Balzano F., Cruciani S., Sedda S., Nivoli A., Maioli M. (2022) MicroRNAs, Stem Cells in Bipolar Disorder, and Lithium Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.*, vol. 23, no. 18, p. 10489. doi: 10.3390/ijms231810489. PMID: 36142403; PMCID: PMC9502703.
14. Craddock N., Jones I. (1999) Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet.*, vol. 36, no. 8, pp. 585-594.
15. Crowe M., Eggleston K., Douglas K., Porter R.J. (2021) Effects of psychotherapy on comorbid bipolar disorder and substance use disorder: A systematic review. *Bipolar Disord.*, vol. 23, no. 2, pp. 141-151.
16. Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., Jones I.R., Ruderfer D.M., Jones L., Fan J., Kirov G., Perlis R.H., Green E.K., Smoller J.W., Grozeva D., Stone J., Nikolov I., Chambert K., Hamshere M.L., Nimgaonkar V.L., Moskvina V., Thase M.E., Caesar S., Sachs G.S., Franklin J., Gordon-Smith K., Ardlie K.G., Gabriel S.B., Fraser C., Blumenstiel B., Defelice M., Breen G., Gill M., Morris D.W., Elkin A., Muir W.J., McGhee K.A., Williamson R., MacIntyre D.J., MacLean A.W., St C.D., Robinson M., Van Beck M., Pereira A.C., Kandaswamy R., McQuillin A., Collier D.A., Bass N.J., Young A.H., Lawrence J., Ferrier I.N., Anjorin A., Farmer A., Curtis D., Scolnick E.M., McGuffin P., Daly M.J., Corvin A.P., Holmans P.A., Blackwood D.H., Gurling H.M., Owen M.J., Purcell S.M., Sklar P., Craddock N.; Wellcome Trust Case Control Consortium. (2008) Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.*, vol. 40, no. 9, pp. 1056-1058.
17. Fries G.R., Lima C.N., Valvassori S.S., Zunta-Soares G., Soares J.C., Quevedo J. (2019) Preliminary investigation of peripheral extracellular vesicles' microRNAs in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, vol. 255, pp. 10-14.
18. Gao K., Ayati M., Koyuturk M., Calabrese J.R., Ganocy S.J., Kaye N.M., Lazarus H.M., Christian E., Kaplan D. (2022) Protein Biomarkers in Monocytes and CD4+ Lymphocytes for Predicting Lithium Treatment Response of Bipolar Disorder: a Feasibility Study with Tyramine-Based Signal-Amplified Flow Cytometry. *Psychopharmacol Bull.*, vol. 52, no. 1, pp. 8-35.
19. Gong J., Zhang T., Zhou L., Mo Y., Yu F., Liu M., Yang L., Liu J. (2023) Gender divergent effect of COMT gene rs4680 polymorphism on the association between executive dysfunction and psychotic-like experiences. *Behav Brain Res.*, vol. 439, p. 114215. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114215. PMID: 36372244.
20. González-Pinto A., Alberich S., Barbeito S., Alonso M., Vieta E., Martínez-Arán A., Saenz M., López P. (2010) Different profile of substance abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: The Vitoria long-term follow-up study. *J Affect Disord.*, vol. 124, no. 3, pp. 250-255.
21. Green E.K., Grozeva D., Forty L., Gordon-Smith K., Russell E., Farmer A., Hamshere M., Jones I.R., Jones L., McGuffin P., Moran J.L., Purcell S., Sklar P., Owen M.J., O'Donovan M.C., Craddock N. (2013) Association at SYNE1 in both bipolar disorder and recurrent major depression. *Mol Psychiatry*, vol. 18, no 5, pp. 614-617.
22. Guillot C.R., Kelly M.E., Phillips N.B., Su M.Y., Douglas M.E., Poe D.J., Berman M.E., Liang T. (2023) BDNF and stress/mood-related interactions on emotional disorder symptoms, executive functioning, and deliberate self-harm. *J Psychiatr Res.*, vol. 163, pp. 195-201.
23. Harrison P.J., Geddes J.R., Tunbridge E.M. (2019) The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ.)*, vol. 17, no. 3, pp. 284-293.
24. Hernández-Díaz Y., González-Castro T.B., Juárez-Rojop I.E., Tovilla-Zárate C.A., López-Narváez M.L., Genis-Mendoza A.D., Fresan A., Nicolini H. (2021) The role of rs242941, rs1876828, rs242939 and rs110402 polymorphisms of CRHR1 gene and the depression: systematic review and meta-analysis. *Genes Genomics*, vol. 43, no. 11, pp. 1339-1349.

25. Kim A.H., Reimers M., Maher B., Williamson V., McMichael O., McClay J.L., van den Oord E.J., Riley B.P., Kendler K.S., Vladimirov V.I. (2010) MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res.*, vol. 124, no 1-3, pp. 183-191.
26. Kocerha J., Dwivedi Y., Brennand K.J. (2015) Noncoding RNAs and neurobehavioral mechanisms in psychiatric disease. *Mol Psychiatry*, vol. 20, no 6, pp. 677-684.
27. Koza S.A., Tabet A.C., Bonaglia M.C., Andres S., Anderlid B.M., Aten E., Stiefsohn D.; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Evans D.G., van Ravenswaaij-Arts C.M.A., Kant S.G. (2023) Consensus recommendations on counselling in Phelan-McDermid syndrome, with special attention to recurrence risk and to ring chromosome 22. *Eur J Med Genet.*, vol. 66, no. 7, p. 104773. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104773. PMID: 37120077.
28. Kremerskothen J., Kindler S., Finger I., Veltel S., Barnekow A. (2006) Postsynaptic recruitment of Dendrin depends on both dendritic mRNA transport and synaptic anchoring. *J Neurochem.*, vol. 96, no. 6, pp. 1659-1666.
29. Kubiliute A., Gedvilaite G., Vilkeviciute A., Kriauciuniene L., Bruzaite A., Zaliuniene D., Liutkeviciene R. (2023) The role of SIRT1 level and SIRT1 gene polymorphisms in optic neuritis patients with multiple sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.*, vol. 18, no. 1, p. 64. doi: 10.1186/s13023-023-02665-x. PMID: 36949521; PMCID: PMC10031967.
30. Lee S.Y., Lu R.B., Wang L.J., Chang C.H., Lu T., Wang T.Y., Tsai K.W. (2020) Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. *Sci Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 1131. doi: 10.1038/s41598-020-58195-0. PMID: 31980721; PMCID: PMC6981268.
31. Lee S.Y., Wang T.Y., Lu R.B., Wang L.J., Chang C.H., Chiang Y.C., Tsai K.W. (2020) Peripheral BDNF correlated with miRNA in BD-II patients. *J Psychiatr. Res.*, vol. 136, pp. 184-189.
32. Li T., Xie Y., Tao S., Zou L., Yang Y., Mou X., Wang M., Zhou P., Tao F., Wu X. (2023) Moderating effects of PER3 gene DNA methylation on the association of sleep quality with mental health in Chinese young adults. *J Affect Disord.*, vol. 323, pp. 716-722.
33. Li W., Cai X., Li H.J., Song M., Zhang C.Y., Yang Y., Zhang L., Zhao L., Liu W., Wang L., Shao M., Zhang Y., Zhang C., Cai J., Zhou D.S., Li X., Hui L., Jia Q.F., Qu N., Zhong B.L., Zhang S.F., Chen J., Xia B., Li Y., Song X., Fan W., Tang W., Tang W., Tang J., Chen X., Yue W., Zhang D., Fang Y., Xiao X., Li M., Lv L., Chang H. (2021) Independent replications and integrative analyses confirm *TRANK1* as a susceptibility gene for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, vol. 46, no. 6, pp. 1103-1112.
34. Lim C.H., Zain S.M., Reynolds G.P., Zain M.A., Roffeei S.N., Zainal N.Z., Kanagasundram S., Mohamed Z. (2014) Genetic association of LMAN2L gene in schizophrenia and bipolar disorder and its interaction with ANK3 gene polymorphism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 54, pp. 157-162.
35. Ma K.J., Lin Y.J., Liu C.S., Tseng P.Y., Wang S.H., Yao C.Y., Wang J.Y. (2023) Association between 14 candidate genes, PM2.5, and affective disorders: a study of the Taiwan Biobank. *BMC Public Health*, vol. 23, no. 1, p. 2346. doi: 10.1186/s12889-023-16764-8. PMID: 38012695; PMCID: PMC10683147.
36. Machado-Vieira R., Salvadore G., Luckenbaugh D.A., Manji H.K., Zarate C.A. Jr. (2008) Rapid onset of antidepressant action: A new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, vol. 69, no. 6, pp. 946-958.
37. Mühleisen T.W., Leber M., Schulze T.G., Strohmaier J., Degenhardt F., Treutlein J., Mattheisen M., Forstner A.J., Schumacher J., Breuer R., Meier S., Herms S., Hoffmann P., Lacour A., Witt S.H., Reif A., Müller-Myhsok B., Lucae S., Maier W., Schwarz M., Vedder H., Kammerer-Ciernioch J., Pfennig A., Bauer M., Hautzinger M., Moebus S., Priebe L., Czernik P.M., Hauser J., Lissowska J., Szeszenia-Dabrowska N., Brennan P., McKay J.D., Wright A., Mitchell P.B., Fullerton J.M., Schofield P.R., Montgomery G.W., Medland S.E., Gordon S.D., Martin N.G., Krasnow V., Chuchalin A., Babadjanova G., Pantelejeva G., Abramova L.I., Tiganov A.S., Polonikov A., Khusnutdinova E., Alda M., Grof P., Rouleau G.A., Turecki G., Laprise C., Rivas F., Mayoral F., Kogevinas M., Grigoriu-Serbanescu M., Propping P., Becker T., Rietschel M., Nöthen M.M., Cichon S. (2014) Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun.*, vol.5, no. 3339. doi: 10.1038/ncomms4339. PMID: 24618891.
38. Mühleisen T.W., Reinbold C.S., Forstner A.J., Abramova L.I., Alda M., Babadjanova G., Bauer M., Brennan P., Chuchalin A., Cruceanu C., Czernik P.M., Degenhardt F., Fischer S.B., Fullerton J.M., Gordon S.D., Grigoriu-Serbanescu M., Grof P., Hauser J., Hautzinger M., Herms S., Hoffmann P., Kammerer-Ciernioch J., Khusnutdinova E., Kogevinas M., Krasnow V., Lacour A., Laprise C., Leber M., Lissowska J., Lucae S., Maaser A., Maier W., Martin N.G., Mattheisen M., Mayoral F., McKay J.D., Medland S.E., Mitchell P.B., Moebus S., Montgomery G.W., Müller-Myhsok B., Oruc L., Pantelejeva G., Pfennig A., Pojskic L., Polonikov A., Reif A., Rivas F., Rouleau G.A., Schenk L.M., Schofield P.R., Schwarz M., Streit F., Strohmaier J., Szeszenia-Dabrowska N., Tiganov A.S., Treutlein J., Turecki G., Vedder H., Witt S.H., Schulze T.G., Rietschel M., Nöthen M.M., Cichon S. (2018) Gene set enrichment analysis and expression pattern exploration implicate an involvement of neurodevelopmental processes in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, vol. 228, pp. 20-25.
39. Münch-Anguiano L., Camarena B., Nieto-Quinto J., de la Torre P., Pedro Laclette J., Hirata-Hernández H., Hernández-Muñoz S., Aguilar-García A., Becerra-Palars C., Gutiérrez-Mora D., Ortega-Ortiz H., Escamilla-Orozco R., Saracco-Álvarez R., Bustos-Jaimes I. (2022) Genetic analysis of the ZNF804A gene in Mexican patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Gene*, vol. 829, no. 146508. doi: 10.1016/j.gene.146508. PMID: 35447233.
40. Nenadic I., Maitra R., Scherpiet S., Gaser C., Schultz C.C., Schachtzabel C., Smesny S., Reichenbach J.R., Treutlein J., Mühleisen T.W., Deufel T., Cichon S., Rietschel M., Nöthen M.M., Sauer H., Schösser R.G. (2012) Glutamate receptor δ 1 (GRID1) genetic variation and brain structure in schizophrenia. *J Psychiatr Res.*, vol. 46, no. 12, pp. 1531-1539.
41. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. (2011) Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature genetics*, vol. 43, no. 10, pp. 977-983.

42. Roy B., Dunbar M., Shelton R.C., Dwivedi Y. (2017) Identification of microRNA-124-3p as a putative epigenetic signature of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, vol. 42, no. 4, pp. 864-875.
43. Roy B., Ochi S., Dwivedi Y. (2023) Potential of Circulating miRNAs as Molecular Markers in Mood Disorders and Associated Suicidal Behavior. *Int J Mol Sci.*, vol. 24, no. 5, p. 4664. doi: 10.3390/ijms24054664. PMID: 36902096; PMCID: PMC10003208.
44. Schön M., Lapunzina P., Nevado J., Mattina T., Gunnarsson C., Hadzsiev K., Verpelli C., Bourgeron T., Jesse S., van Ravenswaaij-Arts CMA; European Phelan-McDermid syndrome consortium; Hennekam R.C. (2023) Definition and clinical variability of SHANK3-related Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.*, vol. 66, no. 7, p. 104754. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104754. PMID: 37003575.
45. Siddiqua H., Akter Y., Uddin M.N., Kumkum M., Hossain M.A., Aziz M.A., Ahmed M.S., Chowdhury M.A., Islam M.S., Marzan L.W. (2022) SHANK3 genetic polymorphism and susceptibility to ASD: evidence from molecular, in silico, and meta-analysis approaches. *Mol Biol Rep.*, vol. 49, no. 9, pp. 8449-8460.
46. Soares J.C., Mann J.J. (1997) The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, vol. 41, no. 1, pp. 86-106.
47. Stahl E.A., Breen G., Forstner A.J., McQuillin A., Ripke S., Trubetskoy V., Mattheisen M., Wang Y., Coleman J.R.I., Gaspar H.A., de Leeuw C.A., Steinberg S., Pavlides J.M.W., Trzaskowski M., Byrne E.M., Pers T.H., Holmans P.A., Richards A.L., Abbott L., Agerbo E., Akil H., Albani D., Alliey-Rodriguez N., Als T.D., Anjorin A., Antilla V., Awasthi S., Badner J.A., Bækvad-Hansen M., Barchas J.D., Bass N., Bauer M., Belliveau R., Bergen S.E., Pedersen C.B., Bøen E., Boks M.P., Boocock J., Budde M., Bunney W., Burmeister M., Bybjerg-Grauholm J., Byerley W., Casas M., Cerrato F., Cervantes P., Chambert K., Charney A.W., Chen D., Churchhouse C., Clarke T.K., Coryell W., Craig D.W., Cruceanu C., Curtis D., Czerski P.M., Dale A.M., de Jong S., Degenhardt F., Del-Favero J., DePaulo J.R., Djurovic S., Dobbyn A.L., Dumont A., Elvsåshagen T., Escott-Price V., Fan C.C., Fischer S.B., Flickinger M., Foroud T.M., Forty L., Frank J., Fraser C., Freimer N.B., Frisén L., Gade K., Gage D., Garnham J., Giambartolomei C., Pedersen M.G., Goldstein J., Gordon S.D., Gordon-Smith K., Green E.K., Green M.J., Greenwood T.A., Grove J., Guan W., Guzman-Parra J., Hamshere M.L., Hautzinger M., Heilbronner U., Herms S., Hipolito M., Hoffmann P., Holland D., Huckins L., Jamain S., Johnson J.S., Juréus A., Kandaswamy R., Karlsson R., Kennedy J.L., Kittel-Schneider S., Knowles J.A., Kogevinas M., Koller A.C., Kupka R., Lavebratt C., Lawrence J., Lawson W.B., Leber M., Lee P.H., Levy S.E., Li J.Z., Liu C., Lucae S., Maaser A., MacIntyre D.J., Mahon P.B., Maier W., Martinsson L., McCarroll S., McGuffin P., McInnis M.G., McKay J.D., Medeiros H., Medland S.E., Meng F., Milani L., Montgomery G.W., Morris D.W., Mühleisen T.W., Mullins N., Nguyen H., Nievergelt C.M., Adolfsson A.N., Nwulia E.A., O'Donovan C., Loohuis L.M.O., Ori A.P.S., Oruc L., Ösby U., Perlis R.H., Perry A., Pfenning A., Potash J.B., Purcell S.M., Regeer E.J., Reif A., Reinbold C.S., Rice J.P., Rivas F., Rivera M., Roussos P., Ruderfer D.M., Ryu E., Sánchez-Mora C., Schatzberg A.F., Scheftner W.A., Schork N.J., Shannon Weickert C., Shekhtman T., Shilling P.D., Sigurdsson E., Slaney C., Smeland O.B., Sobell J.L., Søholm Hansen C., Spijker A.T., St Clair D., Steffens M., Strauss J.S., Streit F., Strohmaier J., Szelinger S., Thompson R.C., Thorgeirsson T.E., Treutlein J., Vedder H., Wang W., Watson S.J., Weickert T.W., Witt S.H., Xi S., Xu W., Young A.H., Zandi P., Zhang P., Zöllner S.; eQTLGen Consortium; BIOS Consortium; Adolfsson R., Agartz I., Alda M., Backlund L., Baune B.T., Bellivier F., Berrettini W.H., Biernacka J.M., Blackwood D.H.R., Boehnke M., Børglum A.D., Corvin A., Craddock N., Daly M.J., Dannlowski U., Esko T., Etain B., Frye M., Fullerton J.M., Gershon E.S., Gill M., Goes F., Grigoriou-Serbanescu M., Hauser J., Hougaard D.M., Hultman C.M., Jones I., Jones L.A., Kahn R.S., Kirov G., Landén M., Leboyer M., Lewis C.M., Li Q.S., Lissowska J., Martin N.G., Mayoral F., McElroy S.L., McIntosh A.M., McMahon F.J., Melle I., Metspalu A., Mitchell P.B., Morken G., Mors O., Mortensen P.B., Müller-Myhsok B., Myers R.M., Neale B.M., Nimgaonkar V., Nordentoft M., Nöthen M.M., O'Donovan M.C., Oedegaard K.J., Owen M.J., Paciga S.A., Pato C., Pato M.T., Posthuma D., Ramos-Quiroga J.A., Ribasés M., Rietschel M., Rouleau G.A., Schalling M., Schofield P.R., Schulze T.G., Serretti A., Smoller J.W., Stefansson H., Stefansson K., Stordal E., Sullivan P.F., Turecki G., Vaaler A.E., Vieta E., Vincent J.B., Werge T., Nurnberger J.I., Wray N.R., Di Florio A., Edenberg H.J., Cichon S., Ophoff R.A., Scott L.J., Andreassen O.A., Kelsoe J., Sklar P.; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019) Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.*, vol. 5, no. 5, pp. 793-803.
48. Starokodomskiy P. (2010) Obo vseh RNK na svete, bol'shii i malyh. [About all the RNAs in the world, big and small] [Electronic resource]. URL: <https://biomolecula.ru/articles/obo-vseh-rnk-na-svete-bolshikh-i-malykh> (date of access: 16.01.2024). (In Russian)
49. Tabano S., Caldiroli A., Terrasi A., Colapietro P., Grassi S., Carnevali G.S., Fontana L., Serati M., Vaira V., Altamura A.C., Miozzo M., Buoli M. (2020) A miRNome analysis of drug-free manic psychotic bipolar patients versus healthy controls. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 270, pp. 893-900.
50. Tekdemir R., Selvi Y., Altınbaş K., Koçak N. (2022) Decreased miR-15b-5p/miR-155-5p levels and increased miR-134-5p/miR-652-3p levels among BD patients under lithium treatment. *J. Affect. Disord.*, vol. 317, pp. 6-14.
51. Tekin S.S., Erdal M.E., Asoğlu M., Ay Ö.İ., Ay M.E., Yılmaz Ş.G. (2022) Biomarker potential of hsa-miR-145-5p in peripheral whole blood of manic bipolar I patients. *Braz. J. Psychiatry*, vol. 40, pp. 378-387.
52. Tielke A., Martins H., Pelzl M.A., Maaser-Hecker A., David F.S., Reinbold C.S., Streit F., Sirignano L., Schwarz M., Vedder H., Kammerer-Ciernioch J., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Hautzinger M., Hüntten K., Degenhardt F., Fischer S.B., Beins E.C., Herms S., Hoffmann P., Schulze T.G., Witt S.H., Rietschel M., Cichon S., Nöthen M.M., Schrat G., Forstner A.J. (2022) Genetic and functional analyses implicate microRNA 499A in bipolar disorder development. *Transl Psychiatry*, vol. 12, no. 1, p. 437. doi: 10.1038/s41398-022-02176-6. PMID: 36207305; PMCID: PMC9547016.
53. Tufekci K.U., Alural B., Tarakcioglu E., San T., Genc S. (2021) Lithium inhibits oxidative stress-induced neuronal senescence through miR-34a. *Mol Biol Rep.*, vol. 48, no 5, pp. 4171-4180.

54. Wang Y., Chiola S., Yang G., Russell C., Armstrong C.J., Wu Y., Spampanato J., Tarboton P., Ullah H.M.A., Edgar N.U., Chang A.N., Harmin D.A., Bocchi V.D., Vezzoli E., Besusso D., Cui J., Cattaneo E., Kubanek J., Shcheglovitov A. (2022) Modeling human telencephalic development and autism-associated SHANK3 deficiency using organoids generated from single neural rosettes. *Nat Commun.*, vol. 13, no. 1, p. 5688. doi: 10.1038/s41467-022-33364-z. PMID: 36202854; PMCID: PMC9537523.
55. Weigelt K., Bergink V., Burgerhout K.M., Pescatori M., Wijkhuijs A., Drexhage H.A. (2013) Down-regulation of inflammation-protective microRNAs 146a and 212 in monocytes of patients with postpartum psychosis. *Brain Behav Immun.*, vol. 29, pp. 147-155.
56. World Health Organization. Mental disorders: information bulletin. (June 8, 2022) [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (date of access: 18.01.2024).
57. Yapijakis C. (2020) Regulatory Role of MicroRNAs in Brain Development and Function. *Adv Exp Med Biol.*, vol. 1195, pp. 237-247.
58. Yin W., Wan K., Zhu W., Zhou X., Tang Y., Zheng W., Cao J., Song Y., Zhao H., Zhu X., Sun Z. (2023) Bilateral Hippocampal Volume Mediated the Relationship Between Plasma BACE1 Concentration and Memory Function in the Early Stage of Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis.*, vol. 92, no. 3, pp. 1001-1013.
59. Zhang L., Bang S., He Q., Matsuda M., Luo X., Jiang Y.H., Ji R.R. (2023) SHANK3 in vagal sensory neurons regulates body temperature, systemic inflammation, and sepsis. *Front Immunol.*, vol. 14, p. 1124356. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124356. PMID: 36845137; PMCID: PMC9944123.
60. Zhanarasheva G.K., Zhaksalykova G.B., Kulkaeva G.U., Shajhiev S.S., Karashutova Zh.N., Minaeva L.E., Il'jasova Zh.R., Shabanbaeva A.M., Kalimagambetova A.T., Kenzhekulova R.N., Shalkarova D.M., Abuova A.K. (2023) Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі = Zdorov'e naselenija Respubliki Kazahstan i dejatel'nost' organizacij zdravoohranenija v 2022 godu [Health of the population in the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2022] *Statistikalyқ zhinaқ*, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, 361 p. (In Kazakh and Russian)
61. Zhao L., Chang H., Zhou D.S., Cai J., Fan W., Tang W., Tang W., Li X., Liu W., Liu F., He Y., Bai Y., Sun Y., Dai J., Li L., Xiao X., Zhang C., Li M. (2018) Replicated associations of *FADS1*, *MAD1L1*, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population. *Transl Psychiatry*, vol. 8, no. 1, p. 270. doi: 10.1038/s41398-018-0337-x. PMID: 30531795; PMCID: PMC6286364.
62. Zhao X., He X., Han X., Yu Y., Ye F., Chen Y., Hoang T., Xu X., Mi Q.S., Xin M., Wang F., Appel B., Lu Q.R. (2010) MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation. *Neuron*, vol. 65, no 5, pp. 612-626.
63. Żurawek D., Turecki G. (2023) miR-124-3p mediates polygenic risk shared between schizophrenia and bipolar disorder. *Neuron*, vol. 111, no. 2, pp. 144-146.

Information about authors:

Pinskiy Ilya Vladimirovich (corresponding author) – PhD, senior teacher of the Department of Fundamental Medicine of the Higher School of Medicine, Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Kazakhstan, e-mail: ilya.pinskyi@mail.ru)

Anas Waqar Muhammad – bachelor student of the 3rd course by the speciality “Medicine” of the Higher School of Medicine, Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Kazakhstan, e-mail: anas.janjva73926@gmail.com).

Информация об авторах:

Пинский Илья Владимирович – PhD, старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины Казахского национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Республика Казахстан, e-mail: ilya.pinskyi@mail.ru)

Анас Вакар Мухаммад – студент 3-го курса специальности «Медицина» Высшей школы медицины Казахского национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Республика Казахстан, e-mail: anas.janjva73926@gmail.com).

Поступила 12 октября 2023 года

Принята 20 августа 2024 года