

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СИНТРОПИЯ ИЛИ КОМОРБИДНОСТЬ? КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С МОНОСОМИЕЙ 18P

Вильянов В.Б., Соловьева Н.В., Креницкая С.А., Кувшинова Я.В.

ЗАО «Научный центр персонализированной психиатрии», Москва, e-mail: vilianov1@mail.ru

Проведен анализ результатов полноэкзомного секвенирования больного задержкой психического развития и транзиторными психотическими состояниями. Выявлены участки делеции короткого плеча 18 хромосомы, включающие 57 генов и 12 некодирующих участков. Гены, наиболее значимые для развития заболевания у исследуемого пациента, были систематизированы по группам: регулирующие развитие эмбриона (TWSG1) и формирование плаценты (TGIF-1), развитие нервной системы и отдельных мозговых структур (CENT1, TGIF-1, ADCYAP1, ZBTB14, TWSG1), контроль транскрипции и внутриклеточный метаболизм, а также тканевой обмен. Показано, что генетический дефект в основном затрагивает этапы эмбрионального развития, нейрогенез и регуляцию транскрипции. Высказано предположение, что фенотически сходные психопатологические проявления имеют многовариантную генетическую predisposition в структуре коморбидности или синтропии.

Ключевые слова: генотип-фенотип взаимодействия, делеция 18p, шизофрения, эмбриогенез, нейрогенез, нарушение психического развития.

GENETIC SYNTROPY OR COMORBIDITY? CLINICAL PATHOGENIC ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE PATIENT STUDY WITH MONOSOMY 18P

Vilyanov V.B., Solovyova N.V., Kremenitskaya S.A., Kuvshinova Y.V.

Closed Joint Stock Company «Scientific Centre of Personalized Psychiatry», Moscow, e-mail: vilianov1@mail.ru

The results of the Whole-Exome Sequencing for a patient with intellectual disability and transient psychotic states were analysed. Regions of deletion and duplication of the short arm of chromosome 18, including 57 genes and 12 non-coding regions, were detected. The genes considered to be the most significant for the development of the disease in the patient under study were arranged into groups: genes regulating embryonic (TWSG1) and placental (TGIF-1) development, genes regulating the development of nervous system and different brain structures (CENT1, TGIF-1, ADCYAP1, ZBTB14, TWSG1), genes regulating control of transcription, intracellular metabolism and tissue metabolism. It was shown that the genetic defect affects mainly the stages of embryonic development, neurogenesis and transcriptional regulation. It was assumed that phenotypically similar psychopathological manifestations have multivariate genetic predisposition on the basis of comorbidity or syntropy.

Keywords: 18p deletion; genotype-phenotype correlation; chromosomal breakpoint, schizophrenia, embryogenesis, neurogenesis, mental development disorder.

Современное понимание природы эндогенных психических заболеваний опирается на концепцию нарушения нейроонтогенеза – генетически детерминированного структурного преобразования нервной ткани с момента зарождения и до момента смерти организма [1]. Генетическая концепция «дизисома», объединяющая все известные комбинации «ген – болезнь», допускает феномен «множественности болезней» у одного пациента, как проявление прямой коморбидности (синтропии), в том случае, если они имеют общую молекулярно-генетическую причинность, обратной коморбидности (дистропии) и коморбидности между менделевскими и многофакторными болезнями [2]. Исследование коморбидности между многофакторными и хромосомными болезнями является одним из перспективных направлений современных исследований межгенных взаимодействий при

формировании патологического фенотипа, поскольку способствует более дифференцированной клинической диагностике, прогнозированию течения и развития указанных расстройств [3]. На сегодняшний день обнаружены ассоциативные связи шизофрении с болезнью Вильсона, мутацией Лейдена и некоторыми другими менделирующими заболеваниями. Согласно гипотезе D.R. Blair et al., гены, вызывающие менделевское заболевание, способны оказывать иницирующий эффект на гены многофакторного расстройства («транзиторная ассоциированность») [4].

Синдром де Груши (моносомия 18p, тип1) - редкое, внесенное в реестр OMIM (#146390), генетическое заболевание с частотой встречаемости 1:60 000. Наряду с типичными признаками, включающими умственную отсталость, нарушения физического развития и стигмы дизонтогенеза, вариабельность клинических проявлений [5, 6]. Две трети случаев моносомии 18p являются результатом новой мутации; описаны случаи генетической (семейной) передачи синдрома [7, 8]. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Выраженность когнитивного дефицита может варьировать от легкой степени до тяжелой в зависимости от размера делеции [8].

Мы провели комплексный, клиничко-патогенетический анализ результатов полноэкзомного секвенирования пациента с гетерозиготной делецией 18 хромосомы. Особенностью клинических проявлений данного испытуемого было наличие у него нетипичных для данного синдрома транзиторных психопатологических состояний шизоформного характера.

Цель исследования заключалась в изучении молекулярно-генетических предпосылок развития заболевания.

Задачи исследования включали:

1. Определение генов, попавших в зону повреждения, и их роли в регуляции функционирования организма.
2. Систематизация указанных генов с учетом их значимости для нейроонтогенеза и риска развития заболеваний ЦНС.
3. Исследование характера и генетической структуры коморбидности выявленных психопатологических проявлений.
4. Обсуждение полученных данных.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты клинического наблюдения (анамнестические сведения и данные объективного обследования при осмотре пациента в «Научном центре персонализированной психиатрии»), показатели ЭЭГ, нейропсихологического исследования, материалы полноэкзомного секвенирования.

Анализ проведен методами секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзома Genotek Clinical Exome (Illumina Inc., США) и секвенирования ДНК производства Illumina (Illumina Inc., США). Прибор - Illumina HiSeq2500. Среднее покрытие - 78. Биоинформатическая обработка данных произведена в соответствии с регуляциями ACMG (США). Референсная последовательность Human genome 19 (hg19) build 37.

Выписка из амбулаторной истории болезни испытуемого.

Больной М. 2000 г. рождения. При обращении в «Научный центр персонализированной психиатрии» в июле 2015 г. родители пациента предъявляли жалобы на отставание сына в психическом развитии от сверстников, психомоторное возбуждение в течение последних нескольких дней, сопровождающееся нарушением сна (спит не более 3 часов ночью), невозможность установить с ним продуктивный контакт, бессмысленное произнесение одних и тех же фраз и повторение отдельных фраз за окружающими.

Из анамнеза: родился первым ребенком из 3. Возраст матери при его рождении – 32 года, отцу – 35 лет. Роды в срок, вес при рождении 3,250 г. Младшие дети здоровы. С детства отставал в психическом развитии от сверстников. Фразовая речь с 5 лет. Ходить начал с 1 года. В связи с отставанием в умственном развитии посещал коррекционные занятия. С 8 лет был переведен на индивидуальное обучение. Умеет читать и писать. Всегда отличался покладистым характером, не конфликтовал с другими детьми, хотя они его и обижали. Физически развит хорошо, на момент обследования рост 163 см, но медлителен, моторно неловок. С удовольствием катается на велосипеде. В возрасте 12 лет был обследован в Медико-генетическом научном центре РАМН. Кариотип: 46,XY, del (18)(p11.2). Осенью 2014 года резко изменился в поведении: стал сопротивляться выполнению привычных занятий, отказывался готовить уроки, не реагировал на обращенную к нему речь, что-то бормотал, стереотипно повторял одни и те же фразы без связи с окружающей обстановкой. Плохо спал. Если раньше писал разборчиво и четко, то теперь – какие-то каракули. Через 1,5 месяца указанные нарушения поведения купированы (в течение 2 недель принимал пантокальцин и мексидол). Очередное обострение заболевания началось в конце мая 2015 года. Снова замкнулся, сначала перестал выходить на улицу, потом и из своей комнаты. Ухудшение психического состояния постепенно нарастало: перестал реагировать на обращенную речь, не спал по ночам, отказывался от контакта с родителями, стереотипно повторял бессмысленные фразы. Отмечалось повышение аппетита.

Осмотрен 07 июля 2015 г. Со слов родителей больного: ночью плохо спит, бродит по комнате. Не реагирует на окружающих, не может самостоятельно одеться, принять пищу – только с помощью близких. Отсутствует чувство насыщения.

Объективно: Одет опрятно. Поведение упорядоченное. Лицо диспластично, амимично, рот постоянно открыт, язык высовывается изо рта. Взгляд не фиксирует, визуальный контакт с собеседником не поддерживает. Разумному контакту недоступен. Что-то бормочет неразборчиво. Речь дизартричная, смазанная, невнятная. Себя называет в третьем лице («Он не хочет»). Отмечаются вербигерации в виде стереотипного повторения одних и тех же фраз. На обращенную к нему речь не реагирует. Безучастен к окружающему. Пассивно подчиняется просьбам зайти, выйти, сесть. Назначение 15 мг хлорпротиксена вызвало психомоторное возбуждение, в связи с чем препарат был отменен.

17 июля 2015 г. был назначен азалептин 50 мг на ночь и карбамазепин 200 мг 2 раза в день. В течение 5 недель психическое состояние больного улучшилось. Постепенно стал более адекватным, исчезли стереотипии. В конце августа 2015 г. психотропные препараты родителями пациента были отменены самостоятельно. Осмотрен повторно в феврале 2016 года. За прошедшие полгода заметно вырос (рост 165 см), возмужал. Развитие наружных половых органов соответствует возрасту (3 балла по шкале Таннера). Стереотипии и негативизм больше не возобновлялись. Остается пассивным, безынициативным. Речь дизартричная, малосодержательная. Сообщил, что начал читать рассказ А.П. Чехова «Степь», назвал имя главного героя. Но рассказать содержание прочитанного, даже в самых общих чертах, не смог. Почерк по-прежнему неразборчивый. При выполнении сокращенного варианта теста Равена справился только с заданиями серии «А», решение которых базируется на симультанном гнозисе; операции сукцессивного синтеза недоступны. Сtigмы дизэмбриогенеза: врожденная катаракта, гипертелоризм, широкая и уплощенная переносица, деформация ушных раковин (увеличение угла прилегания ушной раковины к костям черепа, прирастание мочки), плоскостопие.

Заключение ЭЭГ-исследования (11.02.2016). Отмечаются отчетливые диффузные изменения биоэлектрической активности мозга регуляторного характера с признаками раздражения коры, подкорково-диэнцефальных и медиобазальных структур в виде десинхронизации, снижения индекса альфа-активности, значительного увеличения индекса диффузной и синхронной медленно-волновой активности в фоновой записи. Снижение межполушарной интеграции в быстром частотном диапазоне преимущественно в передних отделах (по сравнению с показателями банка данных возрастной нормы).

В результате секвенирования клинического экзона у пациента были выявлены структурные нарушения генома – гетерозиготная делеция короткого плеча 18 хромосомы, локусы p11.32, p11.31, p11.23 и p11.22 (рис. 1). Зона делеции включала суммарно 268 экзонов (-11269401 п.н.). Начальная позиция делеции в геноме – 10 500 п.н., конечная позиция – 11287773 п.н.

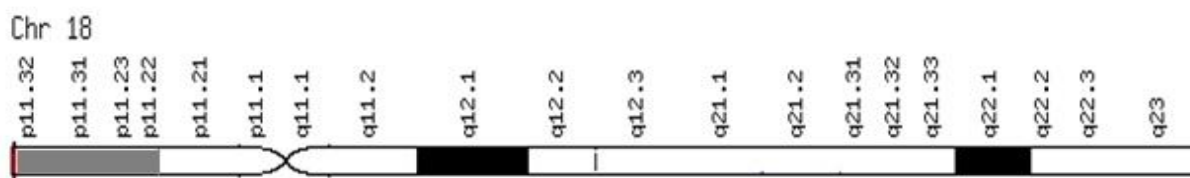



Рис. 1. Зона делеции  18 хромосомы испытуемого

Результаты исследования

В зоне делеции оказалось 57 генов и 14 некодирующих участков. Основываясь на литературных данных, был проведен анализ роли и значения каждого из указанных генов для развития и жизнедеятельности организма. В соответствии с задачами исследования, в отдельную группу выделены гены, имеющие наиболее существенное значение для развития заболевания (таблица).

Функциональная значимость выделенных генов

№	Функциональная значимость	Название генов
1.	Обеспечивают полноценность эмбрионального этапа развития плода	TWSG1; CETN1; TGIF1.
2.	Непосредственно участвуют в формировании ЦНС	ADCYAP1; DLGAP1.
3.	Имеют влияние на формирование центральной и периферической нервной системы	ROCK1P1; USP 14; METTL4; MYL12B; NDUFV2; NAPG; PIEZO2; LAMA1; ZBTB14.
4.	Обеспечивают внутриклеточный метаболизм	YES1; TMEM200C; ARHGAP28; PTPRM; RAB12; MTCL1; PPP4R1; RAB31; RALBP1; TXNDC2; VAPA.
5.	Регуляторы транскрипции	THOC1; ANKRD12.
6.	Обеспечивают защиту генотипа от повреждения	CLUL1; TYMS; NDC80; SMCHD1; MYL12A.
7.	Определяют развитие органов и тканей	EMILIN2; LPIN2; MYOM1; APCDD1
8.	Регуляция обмена в-в	ENOSF1.

Краткое описание наиболее значимых генов

1. Гены, определяющие полноценность эмбрионального этапа развития плода

1. Ген центрина-1 (**CETN1**; p11.32) – играет ключевую роль в процессе эмбрионального нейрогенеза в вентрикулярной зоне коры развивающегося головного мозга, где происходит образование слоев неокортекса [9].

2. Ген **TGIF-1** (p11.31) обеспечивает нормальное формирование плаценты и последующее развитие плода [10]. TGIF1 является фактором транскрипции, блокирует влияние ретиноевой кислоты на регуляцию генной активности [11]. Ретиноевая кислота

связана с группой факторов транскрипции генов, играющих важную роль в раннем развитии. Блокируя эти сигнальные пути, TGIF1 гарантирует своевременное отключение определенных генов. TGIF1 участвует в процессе деления переднего мозга на правое и левое полушария, а также в создании вентральных срединных структур. Мутации в этом гене связаны с голопрозэнцефалией, которая является структурной аномалией мозга [12].

3. Ген **TWSG1** p11.22 кодирует белок, являющийся одним из основных модуляторов передачи сигналов костного морфогенетического белка (BMP) во внеклеточном пространстве на раннем эмбриогенезе – гаструляции (19). Костный морфогенетический белок (BMP) сигнально регулирует множество процессов и развития организма, начиная от раннего эмбриогенеза и вплоть до взрослой жизни человека. Аномалии сигналов BMP приводят к нарушениям развития, включая голопрозэнцефалию [13].

2. *Гены, непосредственно определяющие развитие ЦНС*

1. **ADCYAP1** (p11.32; Adenylate Cyclase Activating Polypeptide 1), PACAP. Активирующий гипоталамическую аденилатциклазу полипептид. Обнаружен в гипоталамусе, стволовой части головного мозга, гипофизе. В гипофизе PACAP стимулирует секрецию ЛГ, СТГ, пролактина, АКТГ и ТТГ. PACAP изменяет высвобождение нейротрансмиттеров в ЦНС [10,14], стимулирует рост аксонов и повышает выживаемость нейронов [15]. Продукты этого гена являются ключевыми медиаторами реакций нейроэндокринной системы на стресс, могут определять особенности переживания аффекта страха, играть центральную роль в развитии ПТСР и других тревожных расстройств [16,17]. Выявлены связь гена PACAP с развитием большого депрессивного расстройства и шизофренией [18-20].

2. **DLGAP1** (p11.31; discs, large (Drosophila) homolog-associated protein, (GKAP). GKAP обеспечивает плотность постсинаптических нейронов, регулирует активность глутаматных рецепторов в стриатуме [20]. GKAP играет фундаментальную роль в позиционировании centrosомы (19). Заболевания, связанные с DLGAP1, включают в себя обсессивно-компульсивное расстройство и другие психические заболевания [21,22].

3. *Гены, осуществляющие регуляцию внутриклеточной деятельности*

1. **NDUFV2**. (p11.22). Мутации в гене NDUFV2 связаны с дефицитом митохондриального комплекса I [23,24]. В большинстве случаев мутации зафиксированы в ядерных кодирующих генах [25-27], вызывая нейродегенеративные расстройства. Фенотипы включают микроцефалию с прогрессирующей лейкодистрофией, неспецифические энцефалопатии, синдром Ли (Leigh), наследственную оптическую невропатию и некоторые формы болезни Паркинсона [28].

2. **ZBTB14** (p11.31) zinc finger and BTB domain containing 14.

Данный белок регулирует активность фактора транскрипции, в частности переносчика

дофамина [29]. Есть данные, позволяющие рассматривать связь этого гена с развитием голопрозэнцефалией 4 типа (32) и синдрома Мартина-Белл [30].

3. **TMEM200C** (p11.31-p11.23) transmembrane protein 200C, ТТМА. Трансмембранные белки выполняют транспортную функцию, позволяя специфическим веществам пересекать биологическую мембрану, чтобы попасть внутрь клетки или же, напротив, не дать им покинуть её пределов [31]. Показана роль этого гена в развитии шизофрении и биполярного расстройства [21].

4. **LAMA1**. (p11.31). Этот ген кодирует белок ламинин альфа1. Ламинины составляют основной компонент базальной мембраны и участвуют в самых разнообразных биологических процессах, в том числе адгезии клеток, их дифференциации, миграции, сигнализации, развитии аксонов и метастазировании [32]. Мутации в этом гене могут быть связаны с синдромом Poretti-Boltshauser [33].

5. **ARHGAP28** (p11.23). Rho GTPase activating protein 28. Один из регуляторов ядерно-цитоплазматического транспорта (обмена между клеточным ядром и цитоплазмой). Играет важную роль в регуляции цитоскелета, контроле клеточного цикла, экспрессии генов. Показана связь данного гена со склонностью к наркотической зависимости [34] и мигрени [35].

6. **PIEZO2** (piezo-type) p11.22 mechanosensitive ion channel component 2. Обеспечивает механотрансдукцию – преобразование механических стимулов, таких как вибрация или механическое воздействие, в биологические сигналы. Механотрансдукция имеет решающее значение для развития слуха, осязания, проприоцепции и боли [36]. Делеция в этом гене является причиной дистального артрогрипоза и синдрома Marden-Walker [37].

Обсуждение полученных данных

Анализ клинической картины исследуемого пациента позволяет выделить два блока психопатологических проявлений. Первый, проявившийся с рождения, соответствует клинике врожденного порока развития в виде олигофрении и стигм дизонтогенеза. Второй – проявившийся в пубертатном периоде транзиторный психотический симптомокомплекс, включающий негативизм, стереотипии, импульсивность, поведенческий разлад, имеющий ремиттирующий характер течения и который можно квалифицировать как шизоформный кататонно-дискордантный синдром. Характерно, что психотические проявления развились в пубертатном периоде, когда активизируются процессы запрограммированного нейронального апоптоза и, следовательно, возрастает нагрузка на факторы транскрипции. Нетипичным для шизофренического процесса у нашего пациента является быстрая обратимость возникших расстройств на фоне применения небольших доз азалептина и

карбамазепина – здесь налицо несоответствие тяжести психопатологических проявлений «регистру» психотропной активности примененных средств. Кататоническая шизофрения, дебютирующая в подростковом возрасте, характеризуется непрерывным, зачастую шизокарным течением и резистентностью к большинству методов лечения.

Согласно концепции «дизисома», сочетание шизоформной симптоматики и умственной отсталости у нашего испытуемого можно рассматривать в рамках коморбидности многофакторного и менделирующего заболеваний. Следовательно, генетические предпосылки их возникновения имеют относительную самостоятельность.

Анализ литературных данных позволил выявить гены, из числа попавших в зону делеции в рассматриваемом нами случае, ассоциированные с другими заболеваниями, имеющими в своей основе патологию развития головного мозга (рис. 2).

Мутации генов ADCYAP1(p11.32) и TMEM200C (p11.31-p11.23) ассоциированы с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (БАР) [19,20], гена DLGAP1(p11.31) – с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) [21,22]. Биполярное аффективное расстройство и шизофрения ныне рассматриваются как синтропные заболевания [2], следовательно, эти гены можно считать синтропными. Указанные ассоциации хорошо иллюстрирует клинико-цитологический анализ пациента с субтеломерной делецией короткого плеча 18 хромосомы и умеренно выраженной умственной отсталостью, у которого психопатологические проявления дебютировали большим депрессивным расстройством, затем присоединились галлюцинаторно-бредовые переживания шизоформного характера и обсессивно-компульсивные расстройства [7]. Рассматриваемые гены как раз и расположены в дистальном отделе субтеломерной зоны. Таким образом, с учетом высказанных предположений о коморбидности шизоформных проявлений и умственной отсталости при моносомии 18p наше наблюдение подтверждает гипотезу авторов приведенной иллюстрации о том, что субтеломерная зона короткого плеча 18 хромосомы может быть связана с развитием шизофрении.

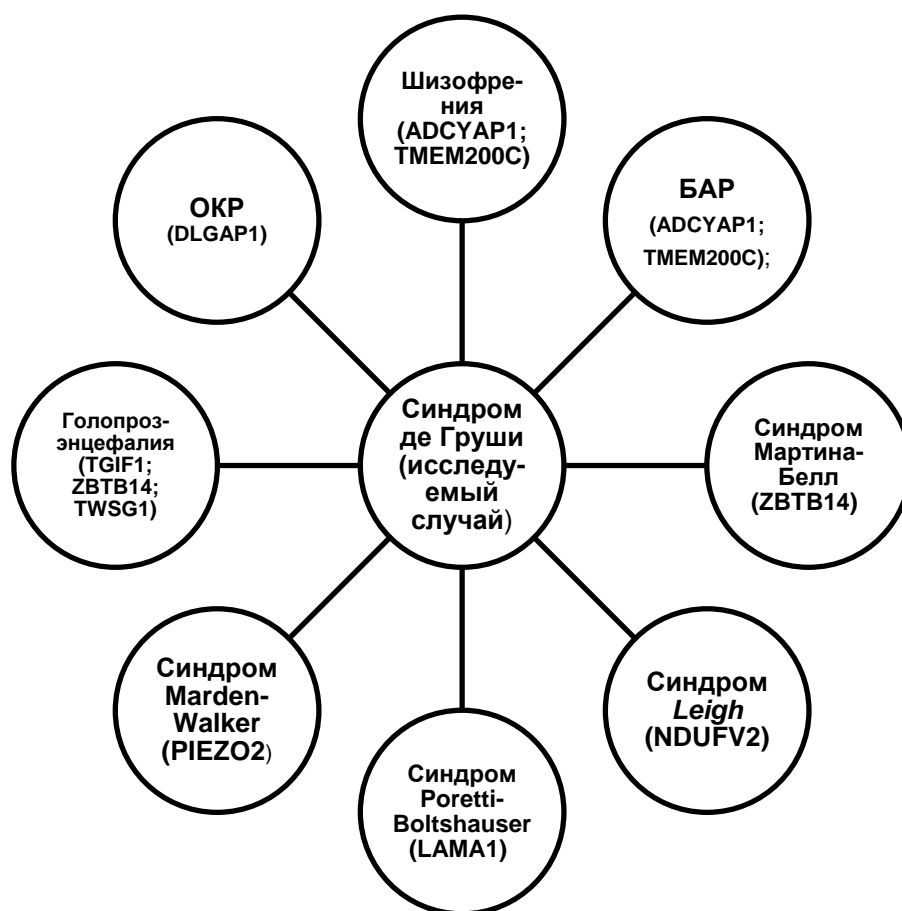


Рис. 2. Общие (причинно-зависимые) гены исследуемого наблюдения синдрома де Груши с другими заболеваниями

Представленные на рис. 2 заболевания, связанные между собой причинно-зависимыми генами, можно разделить на две группы: 1) шизофрения, БАР, ОКР; 2) синдромы де Груши, Ли, Poretti-Boltshauser, Marden-Walker, Мартина-Белл, голопрозэнцефалия. Для первой группы нарушение интеллекта не является облигатным признаком, по крайней мере в дебюте патологического процесса. Заболевания второй группы объединяет изначально присущее им снижение интеллекта, хотя и имеющее индивидуальные проявления интенсивности. Можно предположить, что общие для этих состояний генетические нарушения могут быть ассоциированы с задержкой интеллектуального развития.

Синдром де Груши относится к разряду редких, «орфанных» болезней. Орфанные болезни в 62% случаев ассоциированы с повреждением генов, кодирующих эссенциальные («хабовые») белки, тогда как при мультифакторных заболеваниях удельный вес подобных генов составляет 18% [2]. К числу «узловых» (хабовых) генов при синдроме де Груши можно отнести SETN1 и TGIF-1. Оба включаются на этапе эмбриогенеза и определяют формирование жизненно важных органов. Ген TGIF-1, по-видимому, ответственен за

развитие одного из типичных признаков синдрома де Груши – нарушение формирования полушарий головного мозга. Тем не менее это предположение нуждается в дополнительном изучении, так как есть указания на то, что область между 18p11.1 и 18p11.21 является критической зоной для развития умственной отсталости [8].

Заключение

Проведенное исследование не позволило выработать исчерпывающую концепцию патогенетических взаимодействий у нашего больного. Гипотетически можно выделить лишь отдельные наиболее уязвимые этапы развития и точки приложения патогенных воздействий:

1. Нарушение развития эмбриона на стадии гастролы (ген TWSG1).
2. Нарушение формирования плаценты (ген TGIF-1).
3. Нарушение формирования структуры головного мозга (гены CETN1, TGIF-1, ADCYAP1, ZBTB14 и TWSG1).
4. Снижение ресурса генетической регуляции внутриклеточного метаболизма, факторов транскрипции и защиты генома.

Допустимо рассматривать эти факторы как патогенетические предпосылки развития задержки психического развития и транзиторных психотических состояний.

Шизоформная симптоматика у исследуемого пациента может быть интерпретирована как проявление коморбидности, при этом гены ADCYAP1 и TMEM200C можно рассматривать как «транзиторно ассоциированные» с синдромом де Груши.

Исходя из полученных данных, есть основания полагать, что варианты патогенетических механизмов развития психических расстройств имеют многоуровневую поливариантную структуру и значительно превосходят число их клинических форм. Клинические проявления каждого конкретного случая психического заболевания представляют собой лишь видимую «результатирующую» сложного взаимодействия множества факторов как повреждения генома, так и их компенсации. Изучение и систематизация этих процессов – трудоемкий, но перспективный процесс, результат которого может сформировать новую классификацию психических расстройств, базирующуюся на выделении «стержневых» патогенетических нарушений, что, в свою очередь, открывает путь к их каузальной терапии.

Список литературы

1. Мутовин Г.Р. Нейроонтогенез и его нарушения / Г. Р. Мутовин, С. С. Жилина, З. Р. Умаханова // Детская больница — 2009. – № 2. — С. 36–43.
2. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека / В. П. Пузырев // Генетика

— 2015. — Т. 51. — № 4. — С. 491.

3. Гуткевич Е.В. Биологические парадигмы психических расстройств. Томские исследования: история, реальность и перспективы / Е. В. Гуткевич, Е. А. Гуткевич // Сибирский вестник психиатрии и наркологии — 2016. — № 4(93). — С. 14–15.

4. Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M., Bearden C.F., Jensen A.B. et al. A nondegenerate code of deleterious variants in mendelian loci contributes to complex disease risk // *Cell*. 2013. Vol. 155. № 1. P. 70–80.

5. Andler W., Heuveloop A., Polichronidou T. Endokrinologische storungen bei Deletionen des chromosomes 18 // *Monatsschr. Kinderheilkd.* 1992. № 140.5. P. 303–306.

6. Turleau C. Monosomy 18p // *Orphanet J. Rare Dis.* 2008. № 3. P. 4.

7. Babovic-Vuksanovic D., Jenkins S.C., Ensenauer R., Newman D.C., Jalal S.M. Subtelomeric deletion of 18p in an adult with paranoid schizophrenia and mental retardation // *Am. J. Med. Genet. A* 2004. Vol. 124. № 3. P. 318–322.

8. Wester U., Bondeson M.L., Edeby C., Annerén G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: A genotype-phenotype correlation // *Am. J. Med. Genet. Part A*. 2006. Vol. 140. № 11. P. 1164–1171.

9. Wang X. et al. Asymmetric centrosome inheritance maintains neural progenitors in the neocortex // *Nature*. 2009. Vol. 461. № 7266. P. 947–955.

10. Inooka H. et al. Conformation of a peptide ligand bound to its G-protein coupled receptor // *Nat. Struct. Biol.* 2001. Vol. 8. № 2. P. 161–165.

11. Bertolino E., Reimund B., Wildt-Perinic D., Clerc R.G. A novel homeobox protein which recognizes a TGT core and functionally interferes with a retinoid-responsive motif // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. № 52. P. 31178–31188.

12. Gripp K.W. et al. Mutations in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. № 2. P. 205–208.

13. Graf D. et al. Evolutionary conservation, developmental expression, and genomic mapping of mammalian Twisted gastrulation // *Mamm. Genome*. 2001. Vol. 12. № 7. P. 554–560.

14. Brehm J.M. et al. Stress and bronchodilator response in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192. № 1. P. 47–56.

15. Tamas A. et al. Effect of PACAP in Central and Peripheral Nerve Injuries // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13. № 7. P. 8430–8448.

16. Stevens J.S. et al. PACAP receptor gene polymorphism impacts fear responses in the amygdala and hippocampus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014. Vol. 111. № 8. P. 3158–3163.

17. Wang L. et al. PAC1 receptor (ADCYAP1R1) genotype is associated with PTSD's emotional numbing symptoms in Chinese earthquake survivors // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 150. № 1. P.

156–159.

18. Hashimoto R. et al. Possible association between the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) gene and major depressive disorder // *Neurosci Lett*. 2010. Vol. 468. № 3. P. 300–302.
19. Katayama T., Hattori T., Yamada K., Matsuzaki S., Tohyama M. Role of the PACAP-PAC1-DISC1 and PACAP-PAC1-stathmin1 systems in schizophrenia and bipolar disorder: novel treatment mechanisms? // *Pharmacogenomics*. 2009. Vol. 10. № 12. P. 1967–1978.
20. Satoh K. et al. DAP-1, a novel protein that interacts with the guanylate kinase-like domains of hDLG and PSD-95 // *Genes Cells*. 1997. Vol. 2. № 6. P. 415–424.
21. Pickard B.S. et al. Candidate psychiatric illness genes identified in patients with pericentric inversions of chromosome 18 // *Psychiatr. Genet*. 2005. Vol. 15. № 1. P. 37–44.
22. Stewart S.E. et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18. № 7. P. 788–798.
23. Benit P., Beugnot R., Chretien D., Giurgea I. et al. Mutant NDUFV2 subunit of mitochondrial complex I causes early onset hypertrophic cardiomyopathy and encephalopathy // *Hum. Mutat*. 2003. Vol. 21. № 6. P. 582–586.
24. Loeffen J.L. et al. cDNA of eight nuclear encoded subunits of NADH:ubiquinone oxidoreductase: human complex I cDNA characterization completed. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1998. Vol. 253. № 2. P. 415–422.
25. Sobek-Klocke I. et al. The human gene ZFP161 on 18p11.21-pter encodes a putative c-myc repressor and is homologous to murine Zfp161 (Chr 17) and Zfp161-rs1 (X Chr) // *Genomics*. 1997. Vol. 43. № 43. P. 156–164.
26. Washizuka S. et al. Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder in Japanese and the National Institute of Mental Health pedigrees // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 56. № 7. P. 483–489.
27. Washizuka S. et al. Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 at 18p11 with bipolar disorder // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 2003. Vol. 120B. № 1. P. 72–78.
28. Robinson B.H. Human Complex I deficiency: Clinical spectrum and involvement of oxygen free radicals in the pathogenicity of the defect // *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg*. 1998. Vol. 1364. № 2. P. 271–286.
29. Lee K. Human zinc finger protein 161, a novel transcriptional activator of the dopamine transporter // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004. Vol. 313– P. 969–976.
30. Orlov S.V. et al. Novel repressor of the human FMR1 gene - Identification of p56 human (GCC)_n-binding protein as a Kruppel-like transcription factor ZF5 // *FEBS J*. 2007. Vol. 274. №

18. P. 4848–4862.
31. Almen M., Nordstrom K.J., Fredriksson R., Schioth H.B. Mapping the human membrane proteome: a majority of the human membrane proteins can be classified according to function and evolutionary origin // *BMC Biol.* 2009. Vol. 7 № 1. P. 50.
32. Senyürek I. et al. Processing of laminin α chains generates peptides involved in wound healing and host defense // *J. Innate Immun.* 2014. Vol. 6. № 4. P. 467–484.
33. Aldinger K.A., Mosca S.J., Tetreault M., Dempsey J.C., Ishak G.E., Hartley T. et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 95. № 2. P. 227–234.
34. Wetherill L. et al. Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample // *Addict. Biol.* 2015. Vol. 20. № 3. P. 617–627.
35. GeneCards GeneCards®: The Human Gene Database [Электронный ресурс]. URL: <http://www.genecards.org/> (дата обращения: 01.01.2017).
36. Volkers L., Mechioukhi Y., Coste B. Piezo channels: from structure to function // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2015. Vol. 467. № 1. P. 95–99.
37. McMillin M.J. et al. Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden-Walker syndrome, and distal arthrogyposis type 5 // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 94. № 5. P. 734–744.