адаптированности генеративной сферы вида к условиям приливно-отливной зоны, что обеспечивает устойчивое половое воспроизведение.

Многочисленные исследования показали, что если в пыльниках формируется количество дефектной пыльцы 11 и менее процентов, то условия обитания растения вполне благоприятны для устойчивого генеративного размножения и формирования достаточного количества семян [2, 3]. Следовательно, наиболее комфортные условия обитания на трансекте, а значит и уровень адаптированности, что обеспечивает более устойчивое генеративное возобновление сформировались для астры солончаковой на второй зоне трансекты.

1. Елькина Н. А., Карпова Е.Е. Применение палиноиндикационного метода для оценки адаптивного потенциала приморских растений // Ученые записки ПетрГУ. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2015. С. 52-56.
2. Круглова Н.Н. Критические фазы развития спорогенной клетки пыльника: к постановке проблемы // Цитология. 2001. Т. 43, № 3. С. 86, 87.
3. Куприянов П.Г. Соотносительная роль факторов, вызывающих появление дефектных пыльцевых зерен у растений в природе. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1983. 133 с.
4. Марковская Е.Ф., Сергиенко Л.А., Шкляревич Г.А., Сониная А.В., Стародубцева А.А., Смолькова О.В. Природный комплекс побережий Белого моря. Петрозаводск: Изд-во КарНц РАН, 2010. 84с.
5. Паушева З. П. Практикум по цитологии растений. – М.: Агропромиздат. – 1980. – 304 с.
6. Сониная А. В., Елькина Н. А., Марковская Е. Ф. Оценка состояния пыльцевых зерен растений приливно-отливной зоны побережья Белого моря // Ученые записки ПетрГУ. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2013. С. 7-11.
7. Punt W., Hoen P.P. Asteraceae – Asteroideae. The Northwest European Pollen Flora. Review of Palaeobotany and Palynology, 2009. Vol. 10. P. 22–183.

Ершова Е.С.¹, Жесткова Е.М.², Вейко Н.Н.¹, Агафонова О.Н.¹, Малиновская Е.М.¹,
Костюк С.В.¹

**Снижение количества повтора сателлита III (1q12) в составе ДНК плазмы
периферической крови больных шизофренией**

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

² ГБУ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента
здравоохранения города Москвы
(Россия, Москва)

doi: 10.18411/trnio-10-2021-106

Аннотация

Шизофрения – тяжелое психическое заболевание, которое часто приводит к инвалидности. В последние годы ведется поиск биохимических и генетических маркеров этой патологии. Изменение содержания различных последовательностей в составе внеклеточной ДНК (вкДНК) может быть одним из таких маркеров. Была исследована выборка из популяции города Москвы (мужчины и женщины) с диагнозом – шизофрения (F20.00): пациенты в возрасте от 19 до 51 года с первым эпизодом психотического расстройства (N=147) и группа контроля (N = 95) - психически и соматически здоровые лица в возрасте от 19 до 58 лет. Методом нерадиоактивной количественной гибридизации исследована ДНК плазмы и ДНК лейкоцитов крови пациентов. Показано, что в составе вкДНК больных значительно снижено содержание АТ-богатого tandemного повтора сателлита III из области 1q12 первой хромосомы.

Ключевые слова: шизофрения, сателлит III, копияность, внеклеточная ДНК.

Abstract

Schizophrenia is a severe mental illness that often results in disability. In recent years, there has been a search for biochemical and genetic markers of this pathology. Changes in the content of various sequences in the composition of extracellular DNA (cfDNA) may be one of these markers. Moscow city population sample was studied, men and women with a schizophrenia diagnosis (F20.00): patients with the first episode of psychotic disorder aged 19-51 years (N=147); and the

control group (N=95) - somatically and mentally healthy individuals aged 19-58 years. The extracellular DNA and DNA of patients' blood leukocytes were studied by the method of non-radioactive quantitative hybridization. It was shown that the content of the AT-rich tandem repeat of satellite III from the 1q12 region of the first chromosome was significantly reduced in the cfDNA of schizophrenia patients.

Keywords: Schizophrenia, satellite III, Copy Number Variation, extracellular DNA.

Шизофрения – тяжелое психическое заболевание, приводящее к инвалидности [1,2]. Высокий уровень системного окислительного стресса и апоптоза клеток предполагаются в качестве факторов, провоцирующих нарушения работы мозга [3]. В последние годы активно ведется поиск биохимических маркеров, которые позволяли бы объективно оценить тяжесть состояния больного. Ранее мы показали, что при остром психозе в лейкоцитах больных снижается количество tandemного повтора сателлита III (SatIII) [4] и возрастает концентрация вкДНК в плазме крови [5]. Было также обнаружено накопление в составе вкДНК больных GC-богатого фрагмента tandemного рибосомного повтора [6]. В данном исследовании мы проанализировали, как изменено содержание AT-богатого tandemного повтора SatIII в составе вкДНК у больных, которые поступили в стационар с острым психотическим приступом. Впервые было показано, что содержание этого повтора значительно снижено в плазме крови больных по сравнению со здоровыми людьми.

Методы.

Исследуемые группы.

1. Группа больных, для которых впоследствии подтвердился диагноз шизофрении (N=147). Мужчины (N=112) и женщины (N=35) в возрасте от 19 до 51 года с первым эпизодом психотического расстройства с параноидной шизофренией с синдромом Кандинского-Клерамбо на высоте приступа (F20.0 по МКБ-10).
2. Группа контроля (N = 95). Психически и соматически здоровые мужчины (N=81) и женщины (N=14) в возрасте от 18 до 78 лет, не имеющие семейной отягощенности шизофренией.

Критерии не включения в исследование.

Органические психические расстройства любого генеза, умственная отсталость; тяжелое соматическое и хроническое неврологическое заболевание; отказ от сотрудничества.

Из кубитальной вены забирали 5 мл крови в пробирки с ЭДТА. Кровь центрифугировали и отбирали плазму и красный осадок. Плазму и осадок обрабатывали последовательно РНКазой А и протеиназой К в присутствии детергентов. Методом экстракции органическими растворителями из лизатов плазмы и осадка выделяли вкДНК и клеточную ДНК (клДНК). Содержание сателлитного повтора определяли методом нерадиоактивной количественной гибридизации (NQN) с ДНК-зондом на сателлит III 1.77pUC-bio. Метод NQN подробно описан в предыдущей работе [4].

Анализ проводили в трех независимых опытах. Ошибка эксперимента составила 7 ± 2 % от измеряемой величины. Приводятся средние значения для трех опытов. Результаты представлены в виде кумулятивных распределений содержания повтора (пг/нг ДНК) в составе клДНК или вкДНК. Сравнение выборок проводили с использованием методов непараметрической статистики Колмогорова-Смирнова (D и α) и Манна-Уитни (p).

Результаты и обсуждение.

На рисунке 1А приводятся кумулятивные распределения содержания повтора SatIII в составе клДНК и вкДНК группы больных и здоровых людей. В таблице 1 приводятся данные описательной статистики. Выборка больных содержит меньше SatIII в клДНК, чем контрольная выборка, что подтверждает ранее полученные данные [4]. Содержание SatIII в составе вкДНК и клДНК для контрольной группы не различается. Однако для группы больных мы обнаружили значительное снижение содержания повтора в вкДНК по сравнению с клДНК и по сравнению с вкДНК контрольной группы. Отношение содержания SatIII в вкДНК и клДНК для большинства больных ниже единицы, в отличие от контроля.

Таким образом, мы впервые показали, что при шизофрении в составе вкДНК значительно уменьшается содержание AT- богатого повтора сателлита III. Ранее было

показано, что содержание GC- богатого рибосомного повтора в вкДНК больных повышено [6]. Данные факты подтверждает ранее предложенный механизм, объясняющий значительное увеличение GC-состава вкДНК по сравнению с клДНК в случае заболеваний, которые сопровождаются системным хроническим окислительным стрессом и высоким уровнем апоптоза клеток организма [7].

Низкое содержание SatIII в вкДНК больных шизофренией указывает на длительно протекающий хронический системный окислительный стресс, который, по-видимому, в некоторых случаях приводит к развитию психоза.

Таблица 1

Данные описательной статистики для параметра – содержание повтора SatIII в клеточной и внеклеточной ДНК группы больных шизофренией и здоровых людей

	Здоровые		Больные	
	клДНК	вкДНК	клДНК	вкДНК
Среднее	20,9	20,7	16,8	9,7
Стандартное отклонение	4,8	1,7	3,2	3,7
Минимум	8	1,2	10	3
Максимум	33	60	25	18
Медиана	22	18,4	17	10
Ошибка медианы	0,06	0,22	0,03	0,03
Коэффициент вариации	0,23	0,82	0,19	0,38

Рисунок 1. А. Распределения содержания повтора SatIII в ДНК лейкоцитов и в ДНК плазмы крови. Обозначения приводятся сверху на графике. Справа в рамках: сравнение выборок методами Колмогорова-Смирнова (D и α) и Манна-Уитни (p). Сравнимые выборки обозначены стрелками. Б. Значения отношения R = содержание SatIII в вкДНК/ содержание SatIII в клДНК для исследуемых групп

Возможно, мониторинг содержания в составе вкДНК GC- и AT- богатых повторов позволит в будущем заранее оценивать уровень стресса и предотвращать развитие психоза.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 18-15-00437 (П).

1. Goldner E.M. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. / Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. // Can J Psychiatry. 2002 Nov;47(9):833-43. doi: 10.1177/070674370204700904..
2. Tandon R. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. Epidemiology and etiology. / Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. // Schizophr Res. 2008 Jul;102(1-3):1-18. doi: 10.1016/j.schres.2008.04.011
3. Ermakov E.A. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. / Ermakov E.A., Dmitrieva E.M., Parshukova D.A., Kazantseva D.V., Vasilieva AR, Smirnova LP. // Oxid Med Cell Longev. 2021 Jan 23;2021:8881770. doi: 10.1155/2021/8881770.
4. Ershova E.S. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. / Ershova ES, Malinovskaya EM, Golimbet VE, Lezheiko TV, Zakharova NV, Shmarina GV, Veiko RV, Umriukhin PE, Kostyuk GP, Kutsev SI, Izhevskaya VL, Veiko NN, Kostyuk SV. // Schizophr Res. 2020 Aug 6:S0920-9964(20)30415-1. doi: 10.1016/j.schres.2020.07.022.
5. Жесткова Е.М. Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК в плазме периферической крови больных с острыми психозами эндогенной и экзогенной этиологии. / Жесткова Е.М., Ершова Е.С., Мартынов А.В., Захарова Н.В., Костюк Г.П., Вейко Н.Н., Костюк С.В. // Психиатрия. т.19 №3 стр.6.
6. Ershova E.S. Accumulation of Circulating Cell-Free CpG-Enriched Ribosomal DNA Fragments on the Background of High Endonuclease Activity of Blood Plasma in Schizophrenic Patients. / Ershova E.S., Jestkova E.M., Martynov A.V., Shmarina G.V., Umriukhin P.E., Bravve L.V., Zakharova N.V., Kostyuk G.P., Saveliev D.V., Orlova M.D., Bogush M., Kutsev S.I., Veiko N.N., Kostyuk S.V. // Int J Genomics. 2019 Aug 5;2019:8390585. doi: 10.1155/2019/8390585.
7. Veiko N.N. Ribosomal repeat in the cell free DNA as a marker for cell death. / Veiko N.N., Bulycheva N.V., Roginko O.A., Veiko R.V., Ershova E.S. Kozdoba O.A., Kuz'min V.A., Vinogradov A.M., Iudin A.A., Speranskiĭ A.I. // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2008, Vol. 2, No. 2, pp. 198–207.PMID: 18421913

**Полеткина А.А.¹, Ершова Е.С.¹, Шмарина Г.В.¹, Клименко П.А.², Костюк Э.В.³,
Мартынов А.В.¹, Клименко М.П.², Аветисова К.Г.², Пухальская Д.А.¹, Вейко Н.Н.¹,
Костюк С.В.¹**

Содержание рибосомных повторов в геномах пациенток с нормальной и осложненной беременностью

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ

³ ГБУЗ города Москвы "Центр планирования семьи и репродукции департамента
здравоохранения Города Москвы"
(Россия, Москва)

doi: 10.18411/trnio-10-2021-107

Аннотация

Исследовано число копий рибосомного повтора в геномах беременных женщин с нормально протекающей и осложненной беременностью. Выявлено, что более половины образцов ДНК женщин с патологией беременности содержали либо больше, либо меньше копий рДНК в геномах по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, есть все основания полагать, что вариации числа копий рибосомного повтора могут быть параметрами, позволяющими выявить группы риска среди беременных женщин на ранних сроках гестации. Женщины с низким и высоким содержанием рДНК в геноме нуждаются в более строгом наблюдении в период беременности.

Ключевые слова: рибосомные гены, копияность, беременность.