

## **ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ СИНТЕЗ БЕЛКОВ SAT1, SKA2, BDNF В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ЛИЦ, СКЛОННЫХ К СУИЦИДАЛЬНОМУ ПОВЕДЕНИЮ**

*С.А. Костюк, С.В. Давидовский, Т.В. Глинкина, Ж.А. Ибрагимова, Т.В. Руденкова, О.С. Полуян, Я.С. Давидовская, С.И. Марчук*

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь  
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

### **EXPERIENCE OF STUDYING THE EXPRESSION LEVEL OF GENES THAT CONTROL THE SYNTHESIS OF PROTEINS SAT1, SKA2, BDNF IN THE BIOLOGICAL MATERIAL OF PERSONS PRONE TO SUICIDAL BEHAVIOR**

*S.A. Kastsyuk, S.V. Davidovsky, T.V. Hlinkina, Zh.A. Ibragimova, T.V. Rudenkova, O.S. Poluyan, Y.S. Davidouskya, S.I. Marchuk*

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

#### Сведения об авторах:

Костюк Светлана Андреевна – д.м.н., профессор (SPIN-код: 9176-0765; Researcher ID: ABC-7207-2021; ORCID iD: 0000-0002-3252-2626). Место работы и должность: ведущий научный сотрудник группы ПЦР-диагностики Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Адрес: Беларусь, 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3. Телефон: +375-29-661-91-34, электронная почта: s.kostiuk@mail.ru

Давидовский Сергей Владимирович – к.м.н., доцент (SPIN-код: 4314-6332; AuthorID: 884011; ORCID iD: 0000-0003-3955-8936). Место работы и должность: доцент кафедры психотерапии и медицинской психологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Адрес: Беларусь, 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, 3. Телефон: + 375 (17) 340-18-19, электронная почта: davidouski@yandex.by

Глинкина Татьяна Владимировна (SPIN-код: 9943-2032, AuthorID: 872346). Место работы и должность: научный сотрудник группы ПЦР-диагностики Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Адрес: Беларусь, 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3. Телефон: +375 (17) 390-35-82, электронная почта: kuklitsk@mail.ru

Ибрагимова Жанна Аркадьевна – к.б.н. Место работы и должность: заведующая лабораторией биохимических методов исследования УО «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Электронная почта: lbmibgmu@mail.ru +375297049205

Руденкова Татьяна Владимировна – к.б.н. Место работы и должность: ведущий научный сотрудник группы ПЦР-диагностики Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Адрес: Беларусь, 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3. Телефон: +375 (17) 390-35-82, электронная почта: t.rudenkova@mail.ru

Полуян Ольга Сергеевна – к.б.н. (SPIN-код: 2163-6550; Researcher ID: ABC-7189-2021; ORCID iD: 0000-0001-7130-2776). Место работы и должность: ведущий научный сотрудник группы ПЦР-диагностики Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Адрес: Беларусь, 220012, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3. Телефон: +375-44-557-88-13, электронная почта: olga.royan@mail.ru

Давидовская Яна Сергеевна – сотрудник лаборатории биохимических методов исследования УО «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Электронная почта: yana.davidouskaia@gmail.com

Марчук Светлана Ивановна – старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования УО «Белорусский государственный медицинский университет». Адрес: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Электронная почта: lbmibgmu@mail.ru

*Цель исследования:* изучить экспрессию генов белков SAT 1, SKA 2 и BDNF в слюне и крови лиц, предпринявших попытку суицида. *Материал и методы.* В качестве биологического материала использовали слюну и кровь лиц, предпринявших попытку суицида, различной степени выраженности и лиц с расстройствами адаптации, суицидальных попыток не совершавших. Для выделения РНК использовали свежие образцы слюны в объеме 500 мкл, крови в объеме 100 мкл. При выявлении уровней экспрессии генов в образцах слюны и крови у пациентов проводили молекулярно-генетический анализ методом ЦПР-РВ с обратной транскрипцией для определения относительного числа копий специфических участков кДНК генов белков SAT1, SKA2 и BDNF. Полученную в результате обратной транскрипции кДНК использовали для постановки ПЦР-РВ с применением набора «Готовая смесь для ПЦР-РВ» (Праймтех, Республика Беларусь), праймеров и TaqMan проб к ис-

следуемым целевым генам белков SAT1, SKA2, BDNF и референсным генам (house-keeping генам) белков GAPDH и HGUS. *Результаты:* при оценке экспрессии генов в слюне установлено, что для гена белка SAT1 значения находились в диапазоне от 22,2 до 31,8, тогда как для генов белков SKA2 и BDNF значения Ct свидетельствовало о низком уровне выявляемой экспрессии данных генов в слюне. При оценке экспрессии генов белков SAT1; SKA 2 и BDNF в крови установлено, что для генов белков SAT 1 и SKA 2 значения Ct находились в диапазоне от 20,3 до 28,4, тогда как для гена белка BDNF значения Ct свидетельствовало о низком уровне выявляемой экспрессии. *Выводы:* применение слюны в качестве биологического материала для оценки экспрессии гена SAT 1 у лиц склонных к суицидальному поведению возможно.

*Ключевые слова:* BDNF, SAT 1, SKA 2, самоповреждения, экспрессия генов

В настоящее время немалое внимание уделяется роли генетических факторов в исследовании суицидального поведения. Данные генетической эпидемиологии, полногеномный поиск ассоциаций указывают на наличие генетических предикторов суицидального поведения [1-4]. Среди них выделяют такой фактор, как экспрессия генов, ассоциированных с суицидальным поведением. Именно экспрессия генов характеризует ответ генома на воздействие окружающей среды и влияет на формирование фенотипических признаков, которые могут обуславливать формирование суицидального поведения [3]. В свою очередь трудности в идентификации экспрессии генов как надёжного предиктора связаны с индивидуальными особенностями генетических и регуляторных сетей, вследствие чего биологическая значимость предиктора может стать неочевидной. Для проведения исследования в данном направлении выбраны 3 гена, ответственных за синтез белков, ассоциированных с суицидальным поведением: ген белка SAT 1 (spermidine / spermine N1-acetyltransferase 1), белка SKA 2 (spindle and kinetochore associated complex subunit 2) и белка BDNF (brain-derived neurotrophic factor).

Белок BDNF играет большую роль в регуляции процессов нейропластичности, он необходим для выживания и развития нейронов как центральной, так и периферической нервной системы [5]. Посмертные исследования показали снижение уровня белка BDNF в гиппокампе и префронтальной коре у жертв самоубийств [6, 7]. Кроме того, метаанализы подтвердили связь между полиморфизмом Val66Met и повышенной восприимчивостью к развитию расстройств настроения, которые являются факторами риска суицидального поведения [8]. Однако в настоящее время нет доказательств прямой связи между полиморфизмом Val66Met BDNF и суицидальным поведением [9].

В 2014 году был выявлен многообещающий эпигенетический маркер. В процессе проведения исследования было установлено, что лица, умершие в результате самоубийства,

имели более низкую экспрессию гена белка SKA2 [8]. Также показано, что метилирование в локусе CpG cg13989295 связано с более высокими показателями суицидальных мыслей и поведения, что обусловлено его участием в подавлении уровня кортизола после стрессора [8, 10] и его роли в модуляции чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (далее-ГГНО) [5].

Белок SAT1 участвует в регуляции внутриклеточной концентрации полиаминов, которые вовлечены в различные физиологические процессы в клетках, в том числе в молекулярные механизмы реализации неспецифической стресс реакции – так называемый полиаминный стресс-ответ. Исследователи, наблюдавшие пациентов с диагностированным биполярным аффективным расстройством [6, 11], установили, что высокий уровень экспрессии гена белка SAT 1 у лиц с попыткой самоубийства в прошлом коррелирует с будущими суицидальными действиями.

В настоящее время помимо посмертного исследования ткани головного мозга в качестве биологического материала для оценки экспрессии генов, ответственных за синтез белков, ассоциированных с суицидальным поведением, применяется не только кровь, но и слюна [12, 13]. Исследование экспрессии генов в слюне имеет свои преимущества перед исследованием в периферической крови, поскольку является неинвазивным, не требует специальных навыков и не зависит от индивидуальных особенностей (исключает проблемы, которые могут быть обусловлены затруднённым доступом к периферическим сосудам, что характерно для лиц, зависимых от психоактивных веществ).

*Цель исследования* – изучить экспрессию генов белков SAT 1, SKA 2 и BDNF в слюне и крови лиц, предпринявших попытку суицида.

*Материалы и методы.*

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы Государственной научно-технической программы Республики Беларусь «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Внутренние

болезни» 2016-2020 годы (государственная регистрация № 20201167).

В качестве биологического материала для оценки экспрессии генов использовали слюну и кровь: группы лиц, использовавших высоколетальные способы самоповреждения (далее – ГЛИВСС),  $n=20$ , возраст от 25 до 71 года, 15 мужчин и 5 женщин; группы лиц, совершивших самоповреждение различными способами (далее – ГЛССРС),  $n=5$ , в возраст от 23 до 59 лет, 3 мужчин и 2 женщины, и группы лиц с расстройствами адаптации,  $n=20$ , возраст от 23 до 66 лет, 11 мужчин и 9 женщин, которые составили группу сравнения (далее – ГС).

Данные исследовательские группы были сформированы на основании предыдущих исследований [14-16], которые выявили статистически значимые различия между лицами, склонных к самоповреждению и истинному суицидальному поведению. Данные различия между группами были обусловлены не только социально-демографическими факторами и индивидуально-психологическими особенностями, но и по показателями гормонов гипоталамо – гипофизарной - надпочечниковой оси [14], нейротрофических белков BDNF и SAT1 в периферической крови [15], а также по полиморфизму гена HTR1A [66]. Однако основным дифференцирующим фактором было определение выраженности мотивации к совершению суицида, которая определялась на основании 10-балльной аналоговой шкалы [17].

Исследования базировались на принципах, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования». Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия, форма информированного согласия была утверждена на заседании комитета по этике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Психического здоровья» от 24.09.2019 №3 и комитета по этике Государственного учреждения образования «Белорусская академия последипломного образования» от 13.06.2017 №2.

Для выделения РНК использовали свежие образцы слюны в объёме 500 мкл, крови в объёме 100 мкл, а также образцы, замороженные до проведения исследования при  $-80^{\circ}\text{C}$ , исключали те образцы слюны, которые претерпели заморозку и оттаивание, так как это приводило к значительной потере РНК. РНК выделяли

сорбцией на колонках (PureLink RNA Micro Kit, Invitrogen, США).

При выявлении уровней экспрессии генов в образцах слюны и крови пациентов проводили молекулярно-генетический анализ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной транскрипцией (ОТ ПЦР-РВ) для определения относительного числа копий специфических участков кДНК каждого из исследуемых генов белков SAT 1, SKA 2 и BDNF. Для этого после выделения РНК проводили реакцию обратной транскрипции (ОТ) с использованием набора SuperScript III обратная транскриптаза, дНТФ и случайных гексамеров (Invitrogen, США). Полученную в результате обратной транскрипции кДНК использовали для постановки ПЦР-РВ с применением набора «Готовая смесь для ПЦР-РВ» (Праймтех, Республика Беларусь), а также к референсным генам (house-keeping генам) белков GAPDH и HGUS:

SAT-1- 5' – CACCCCTTTTACCCTGCCT – 3' (прямой праймер), SAT-1- 5' – TGCCAATCCACGGGACATAG – 3' – (обратный праймер), SAT-1- 5' – AGCACTGGACTCCGCAAGGACACAGCA – 3' – (проба); SKA-2- 5' – ACAGGCTGGAATATGAAATCAAGAC – 3' (прямой праймер), SKA-2- 5' – ATTGCTCTGCCGAGTTTC – 3' – (обратный праймер), SKA-2- 5' – TGTATGCCCGCATTAACCAGTTGCTGT – 3' – (проба); BDNF – 5' – GACTTCGGGAAGGTGTCTGG – 3' (прямой праймер), BDNF – 5' – TGAAATGGGCTGAATGGGCT – 3' – (обратный праймер), BDNF – 5' – ACCCTCTCCATGAAGAGACAGGATGGGCA – 3' – (проба); GAPDH – 5' – GTGAACCATGAGAAGTATGACAAC – 3' (прямой праймер), GAPDH – 5' – CATGAGTCCCTCCACGATACC – 3' – (обратный праймер), GAPDH – 5' – CCTCAAGATCATCAGCAATGCCTCCTG – 3' – (проба); HGUS – 5' – STCATTTGGAATTTTCCCGATT – 3' (прямой праймер), HGUS – 5' – CCGAGTGAAGATCCCCTTTTA – 3' – (обратный праймер), HGUS – 5' – TGAACAGTCAACGACGAGAGTGCTGG – 3' – (проба).

Аmplификацию проводили на приборе «Rotor - Gene 6000» (Corbett Research, Австралия). Программа амплификации: 1 цикл  $95^{\circ}\text{C}$  – 15 мин, 45 циклов  $95^{\circ}\text{C}$  – 15 с,  $60^{\circ}\text{C}$  – 60 с.

Медиану (Me), минимальное (мин), максимальное (макс) использовали для характеристики данных. Критерий Манна-Уитни использовали для определения достоверности различий между группами. Значения  $p<0,05$  определяли статистическую значимость различий показателей между группами. В качестве характеристик амплификации кДНК оценивали значения порогового цикла флюоресценции (Ct) и воспроизводимость амплификации (в.а.) от образца к образцу.

Характеристики амплификации кДНК генов белков GAPDH и HGUS при различных вариантах праймирования синтеза кДНК, %

Праймирование синтеза кДНК	В.а. кДНК GAPDH, РНК выделена из крови	В.а. кДНК GAPDH РНК выделена из слюны	В.а. кДНК HGUS РНК выделена из крови	В.а. кДНК HGUS, РНК выделена из слюны
Олиго(dT) <sub>20</sub>	90	85	92	87
Случайные гексамеры (СГ)	100	93	100	94
Гено-спец. праймер (ГСП)	94	94	95	93
Олиго(dT) <sub>20</sub> + СГ	95	100	94	100
Олиго(dT) <sub>20</sub> + ГСП	95	96	95	94
СГ + ГСП	96	95	95	95

Оценку экспрессии целевых генов проводили относительно референсных генов по разнице средних значений соответствующих пороговых циклов флуоресценции (Ct), как показатель ΔCt, равный (Ct целевой ген – Ct референсный ген). При попарном сравнении исследуемых групп достоверно меньшие значения ΔCt свидетельствовали об экспрессии целевого гена выше в данной группе.

*Результаты исследования*

В ходе исследования определены наиболее эффективные варианты праймирования синтеза кДНК при использовании РНК, выделенной из крови и слюны. Анализ проводили по результатам амплификации кДНК референсных генов белков GAPDH и HGUS. Наилучшая воспроизводимость амплификации (100%) достигалась при использовании на этапе ОТ случайных гексамеров в случае РНК, выделенной из крови, и смеси Олиго(dT)<sub>20</sub>+случайные гексамеры в случае РНК, выделенной из слюны (табл. 1).

Для определения возможности анализа экспрессии генов белков SAT 1; SKA 2 и BDNF в слюне оценивали значения Ct для целевых генов при наибольшем количестве РНК, вносимом в реакцию ОТ. Для гена белка SAT 1 значения находились в диапазоне от 22,2 до 31,8, тогда как для генов белков SKA 2 и BDNF значения Ct составили более 34,3, что свидетельствовало о низком уровне выявляемой экспрессии данных генов в слюне, поэтому гены белков SKA 2 и BDNF были исключены из дальнейшего анализа экспрессии генов, контролируемых синтез белков, ассоциированных с суицидальным поведением, в слюне.

Оценку экспрессии гена белка SAT 1 в слюне проводили относительно референсного гена белка GAPDH и гена белка HGUS.

Получены результаты оценки экспрессии гена белка SAT 1 относительно гена белка GAPDH (ΔCt) в слюне пациентов (медиана (мин/макс)): в ГС - 0,21 (-1,26/0,79), ГЛССРС - 1,10 (-1,77/0,06) и ГЛИВС - 1,68 (-2,86/0,72). Достоверные отличия наблюдались в значениях относительной экспрессии гена белка SAT 1 между ГЛИВСС и ГС (рис. 1, А). Результаты оценки экспрессии гена белка SAT 1 относительно гена белка HGUS (ΔCt) составили: в ГС - 2,06 (-3,65/-1,05), ГЛССРС - 2,56 (-3,76/-2,04) и ГЛИВСС - 3,64 (-4,96/-2,05) и подтвердили наличие достоверных отличий в значениях относительной экспрессии гена белка SAT 1 между ГЛИВСС и ГС (рис. 1, Б).

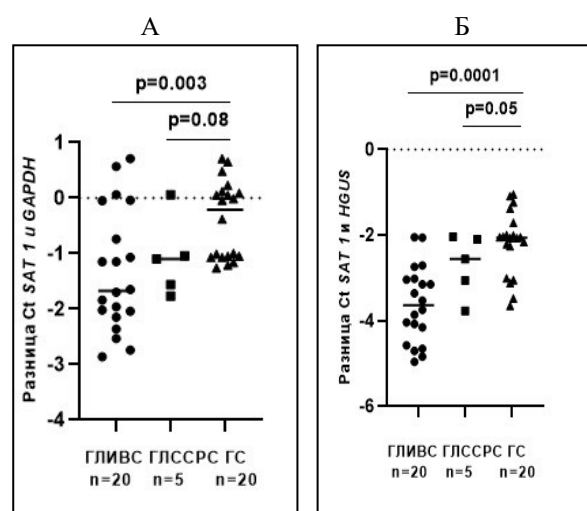


Рис. 1. Относительная экспрессия гена белка SAT 1 в слюне пациентов.

Далее в ходе исследования оценивали экспрессию генов белков SAT1; SKA2 и BDNF в крови пациентов. Для генов белков SAT1 и SKA2 значения Ct находились в диапазоне от 20,3 до 28,4, тогда как для гена белка BDNF

значения Ct составили более 33,8, что свидетельствовало о низком уровне выявляемой экспрессии данного гена в крови, поэтому ген белка BDNF был исключён из дальнейшего анализа экспрессии генов, контролирующих синтез белков, ассоциированных с суицидальным поведением, в крови.

Оценку относительной экспрессии генов белков SAT1 и SKA2 в крови также проводили относительно референсных генов нескольких белков: GAPDH и HGUS.

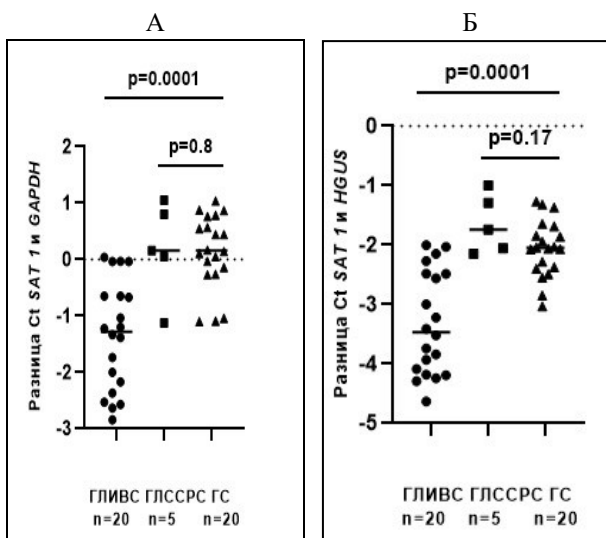


Рис. 2. Относительная экспрессия гена белка SAT 1 в крови пациентов

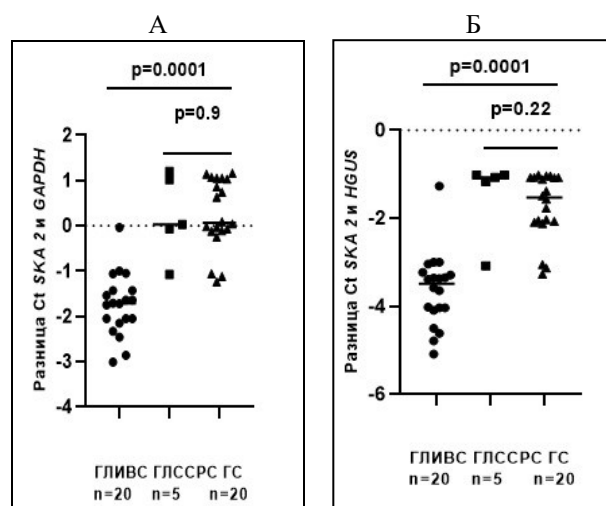


Рис. 3. Относительная экспрессия гена белка SKA 2 в крови пациентов

Достоверные отличия наблюдались в значениях относительной экспрессии генов белков SAT1 и SKA 2 между ГЛИВСС и ГС (рис. 2А и рис. 3А). Результаты оценки экспрессии генов белков SAT1 и SKA относительно гена белка HGUS ( $\Delta Ct$ ) подтвердили наличие достоверных отличий в значениях относительной экспрес-

сии генов белков SAT 1 и SKA 2 в крови между ГЛИВСС и ГС (рис. 2Б и рис. 3Б).

#### Обсуждение

В настоящее время, исследователи сосредоточили свои усилия на изучении экспрессии генов в посмертных образцах мозга умерших в результате самоубийств. Данные исследования, как правило, немногочисленные по выборке (от 6 до 90 человек [8, 18]). Кроме того, следует учитывать, что посмертные исследования экспрессии генов должны соответствовать определённым критериям, сбор образцов мозга должен проводиться не позднее 48 часов после смерти, необходимо учитывать влияние приема лекарственных средств или наличия неврологических заболеваний, следует определять pH образцов и степень целостности РНК, не менее важно получение достоверной информации о суициде. Всё это существенно затрудняет интерпретацию данных, полученных в результате изучения посмертных образцов кортикальной ткани.

Проводимые нами исследования были основаны на изучении чётко очерченной группы «случайно выживших» после высокотравматичной попытки суицида, для которых была характерно выраженная мотивация к совершению суицида (более 8 баллов), что исключало попадание в группу лиц, совершивших самоповреждение или немотивированных к его совершению, таким образом была достигнута однородность выборки по выраженности стремления совершить суицид. Данное исследование подтвердило возможность определения экспрессии гена белка SAT1 в слюне для определения риска суицида, данные по гену белка SKA2 и нейротрофического белка BDNF в слюне оказались не достоверны.

Используя данный методический подход, нами также ранее определялось содержание нейротрофических белков BDNF и SAT1 в периферической крови лиц, совершивших самоповреждения различной степени травматичности. Было установлено, что содержание нейротрофического белка BDNF являлось индикатором любого суицидального поведения, включая склонность к суициду и самоповреждающему поведению, отсутствие снижения уровня BDNF в периферической крови не исключало вероятности совершения суицидальной попытки [15]. Снижение уровня содержания нейротрофического белка SAT1 в периферической крови было обусловлено гендерными различиями, у лиц мужского пола сниженный уровень

SAT1 являлся индикатором истинно суицидального поведения, у лиц женского пола – парасуицидального, в том числе и суицидального поведения. Однако отсутствие изменений в показателях нейротрофического белка SAT1 не исключало вероятности совершения суицида у лиц женского пола, в отличии от лиц мужского пола [15].

Таким образом можно утверждать, что оценку экспрессии гена белка SAT1 в слюне можно использовать для оценки риска суицида у лиц мужского пола, находящихся в состоянии суицидального кризиса.

К недостаткам проводимого исследования следует отнести наличие небольших исследовательских групп, также не учитывались гендерные различия при проведении статистической обработке полученных данных, что было обусловлено наличием определенных ограничений для попадания в исследовательские

группы и само исследование проводилось в период протекания пандемии COVID-19, что существенно затруднило его проведение.

#### Выводы:

1. Применение слюны в качестве биологического материала для оценки экспрессии гена *SAT1* у лиц склонных к суицидальному поведению возможно.

2. Установлено, что относительная экспрессия гена белка SKA2 ( $\Delta Ct$ ) в крови достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) у лиц, мотивированных к совершению суицида (ГЛИВСС) в сравнении с данным параметром у лиц ГС, в слюне показатели оказались недостоверны.

3. Экспрессия гена белка BDNF в слюне и крови являлась низкой в каждой из исследуемых групп, что делает невозможным определения лиц склонных к суицидальному поведению.

#### Литература:

1. Костюк С.А., Давидовский С.В., Костюк Д.Д., Полуян О.С. Фундаментальные основы психогенетики. Сообщение I. *Девиянтология*. 2021; 5 (1): 58-64. DOI: 10.32878/devi.21-5-01(8)-58-64
2. Костюк С.А., Давидовский С.В., Костюк Д.Д., Полуян О.С. Фундаментальные основы психогенетики. Сообщение II. *Девиянтология*. 2021; 5 (2): 43-50. DOI: 10.32878/devi.21-5-02(9)-43-50
3. Розанов В.А., Мазо Г.Э., Куленин Н.А. Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии: анализ последних достижений. *Генетика*. 2020; 56 (7): 741-761.
4. Mullins N., et al. Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders, and known risk factors. *Biological Psychiatry*. 2022; 91 (3): 313-327.
5. Boks M.P., Rutten B.P., Geuze E., et al. SKA2 methylation is involved in cortisol stress reactivity and predicts the development of post-traumatic stress disorder (PTSD) after military deployment. *Neuropsychopharmacology*. 2015; Advance online publication.
6. Le-Niculescu H., et al. Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry*. 2013; 18 (12): 1249-1264.
7. Hosang G.M., Shiles C., Tansey K.E., McGuffin P., Uher R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014; 12: 7. DOI: 10.1186/1741-7015-12-7
8. Kaminsky Z.A., Brown T., Newcomer A., et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am. J. Psychiatry*. 2014; 171 (12): 1287-1296.
9. Gonzalez-Castro T.B., Salas-Magana M., Juarez-Rojop I.E., Lopez-Narvaez M.L., Tovilla-Zarate C.A., Hernandez-Diaz Y. Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and systematic review. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 94: 208-217. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.020
10. Rice L., Waters C.E., Eccles J., et al. Identification and functional analysis of SKA2 interaction with the glucocorticoid receptor. *J Endocrinol*. 2008; 198 (3): 499-509.
11. Niculescu A.B. et al. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015; 20 (11): 1266-1285.
12. Глинкина Т.В., Костюк С.А. и др. Оптимизация выделения РНК из слюны для оценки экспрессии генов. Современные технологии в медицинском образовании: междунар. науч.-практ. конф. посвящ. 100-летию Белорус. ГМУ (Минск, 1-5 ноября 2021 г.).
13. Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X. Salivary proteomics in biomedical research. *Clin. Chim. Acta*. 2013; 415: 261-265.
14. Давидовский С.В., Ибрагимова Ж.А. и др. Особенности гормонально-метаболического статуса у лиц, совершивших суицидальную попытку. *Лабораторная диагностика, Восточная Европа*. 2021; 10 (2): 130-145.
15. Давидовский С.В., Ибрагимова Ж.А. и др. Исследование зависимости между содержанием нейротрофических белков в плазме крови и риском совершения суицида. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021; 31 (3): 40-47.
16. Давидовский С.В., Ибрагимова Ж.А. и др. Особенности генотипа лиц, совершивших парасуицид. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019; 10 (3): 417-427.
17. Давидовский С.В., Мещеряков Ю.В. Оценка выраженности мотивации к совершению суицида как метод выявления лиц с истинным суицидальным поведением. *Психиатрия, психотерапия и клин. психология*. 2022; 13 (2): 121-128.
18. Dwivedi Y. «The Neurobiological Basis of Suicide». University Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012. 482 p.

## EXPERIENCE OF STUDYING THE EXPRESSION LEVEL OF GENES THAT CONTROL THE SYNTHESIS OF PROTEINS SAT1, SKA2, BDNF IN THE BIOLOGICAL MATERIAL OF PERSONS PRONE TO SUICIDAL BEHAVIOR

S.A. Kastsiuk<sup>1</sup>, S.V. Davidovsky<sup>1</sup>, T.V. Hlinkina<sup>1</sup>,  
Zh.A. Ibragimova<sup>2</sup>, T.V. Rudenkova<sup>1</sup>, O.S. Poluyan<sup>1</sup>,  
Y.S. Davidouskya<sup>2</sup>, S.I. Marchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate  
Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian state medical university, Minsk, Belarus

### Abstract:

*The aim of the study* is to study SAT1, SKA2 and BDNF proteins gene expression in the saliva and blood of persons who have made a suicidal attempt. *Materials and methods.* Saliva and blood of individuals who attempted suicide, of varying severity, and individuals with adaptation disorders who did not attempt suicide, were used as biological material. For RNA isolation, fresh saliva samples in a volume of 500 µl, blood in a volume of 100 µl were used. When gene expression levels were detected in saliva and blood samples in patients, molecular genetic analysis was performed using the CPR-RT method with reverse transcription to determine the relative number of copies of specific cDNA regions protein genes SAT1, SKA2, and BDNF. The cDNA obtained as a result of reverse transcription was used for RT-PCR using the "Ready-to-use mixture for RT-PCR" kit (Primetech, Republic of Belarus), primers and TaqMan samples for the studied target genes of proteins SAT1, SKA2, BDNF and reference genes (house-keeping genes) of GAPDH and HGUS proteins. *Results:* When assessing gene expression in saliva, it was found that for the SAT1 protein gene, the values ranged from 22.2 to 31.8, while for the SKA2 and BDNF protein genes, the Ct values indicated a low level of detectable expression of these genes in saliva. When assessing the gene expression of SAT 1 proteins; SKA2 and BDNF in the blood, it was found that for the SAT1 and SKA2 protein genes, the Ct values ranged from 20.3 to 28.4, while for the BDNF protein gene, the Ct values indicated a low level of detectable expression. *Conclusions:* the use of saliva as a biological material for assessing the expression of the SAT1 gene in persons prone to suicidal behavior is possible.

*Keywords:* BDNF, SAT 1, SKA 2, self-harm, gene expression

### Вклад авторов:

S.A. Костюк: дизайн исследования, написание и редактирование текста рукописи;

S.V. Давидовский: написание и редактирование текста рукописи;

T.V. Глинкина: набор и обработка материала;

Zh.A. Ибрагимова: набор и обработка материала;

T.V. Руденкова: набор и обработка материала;

O.S. Полуян: набор и обработка материала;

Y.S. Давидовская: набор и обработка материала;

S.I. Марчук: набор и обработка материала.

### Authors' contributions:

S.A. Kastsiuk: research design, writing and editing of the manuscript text;

S.V. Davidovsky: writing and editing of the manuscript text;

T.V. Hlinkina: material recruitment and processing;

Zh.A. Ibragimova: material recruitment and processing;

T.V. Rudenkova: material recruitment and processing;

O.S. Poluyan: material recruitment and processing;

Y.S. Davidouskya: material recruitment and processing;

S.I. Marchuk: material recruitment and processing.

**Финансирование:** Данное исследование не имело финансовой поддержки.

**Financing:** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 03.05.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 23.06.2023.

**Для цитирования:** Костюк С.А., Давидовский С.В., Глинкина Т.В., Ибрагимова Ж.А., Руденкова Т.В., Полуян О.С., Давидовская Я.С., Марчук С.И. Опыт изучения уровня экспрессии генов, контролирующих синтез белков SAT1, SKA2, BDNF в биологическом материале лиц, склонных к суицидальному поведению. *Академический журнал Западной Сибири.* 2023; 19 (3): 3-9. DOI: 10.32878/sibir.23-19-03(100)-3-9

**For citation:** Kastsiuk S.A., Davidovsky S.V., Hlinkina T.V., Ibragimova Zh.A., Rudenkova T.V., Poluyan O.S., Davidouskya Y.S., Marchuk S.I. Experience of studying the expression level of genes that control the synthesis of proteins SAT1, SKA2, BDNF in the biological material of persons prone to suicidal behavior. *Academic Journal of West Siberia.* 2023; 19 (3): 3-9. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-03(100)-3-9