УДК 616 – 036.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]Колесниченко Е.В., [1]Барыльник Ю.Б., [1]Бородулин В.Б., [1]Абросимова Ю.С., [1]Пахомова С.А., [1]Самойлова Д.Д., [2]Голимбет В.Е.

[1]Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, e-mail: elena7610@yandex.ru;

[2]Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Было проведено исследование полиморфизма Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), полиморфизма c939t гена рецептора дофамина D2 (DRD2) и полиморфизма T102C гена рецептора серотонина типа 2А (5-HTR2A) у 207 больных параноидной шизофренией и 96 соматически и психически здоровых лиц контрольной группы, проживающих на территории Саратовской области (Россия). Сравнивали частоту генотипов и аллелей в изученных полиморфных участках у больных параноидной шизофренией и здоровых лиц. Различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов BDNF и рецептора дофамина D2 между больными и здоровыми обнаружено не было. В ходе проведенного исследования в женской выборке больных параноидной шизофренией была выявлена более частая встречаемость генотипа TT для полиморфизма T102C гена рецептора серотонина 2А (5-HTR2A) в сравнении со здоровыми женщинами. Сделан вывод о связи полиморфизма T102C гена 5-HTR2A с параноидной шизофренией у женщин.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, ген BDNF, ген рецептора серотонина 2А, ген дофаминового рецептора D2

STUDY OF GENETIC POLYMORPHISM IN PARANOID SCHIZOPHRENIA IN SARATOV REGION

[1]Kolesnichenko E.V., [1]Barylnik Y.B., [1]Borodulin V.B., [1]Abrosimova Y.S., [1]Pakhomova S.A., [1]Samoylova D.D., [2]Golimbet V.E.

[1]Saratov State Medical University named V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: elena7610@yandex.ru;

[2]Mental Health Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

We investigated the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF gene), the c939t polymorphism of dopamine receptor D2 gene (DRD2 gene) and the T102C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene (5-HTR2A gene) in 207 patients with paranoid schizophrenia and 96 somatically and mentally healthy control subjects in Saratov region (Russia). We compared the frequency of genotypes and alleles of polymorphic sites studied in patients with paranoid schizophrenia and healthy subjects. Differences in the frequency of genotypes and alleles of studied polymorphisms of BDNF gene and dopamine receptor D2 gene between the sick and the healthy were not found. In a study in women with paranoid schizophrenia was found more frequent occurrence of the genotype TT for T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (5-HTR2A gene) in comparison with healthy women. It is concluded that due T102C polymorphism of the 5-HTR2A gene with paranoid schizophrenia in women.

Keywords: paranoid schizophrenia, the gene BDNF, the serotonin receptor gene 2A, the gene dopamine receptor D2

Одной из наиболее распространенных форм шизофрении является параноидная форма, показатель впервые зарегистрированных больных по России, по данным А.А. Чуркина (2006), составляет 361,91 на 100 000 населения. Многочисленные клинико-генетические исследования шизофрении свидетельствуют о наследственных основах заболевания, уточняя, что риск заболевания шизофренией для родственников больных выше, чем в популяции. Близнецовые методы исследования выявили высокую конкордантность по шизофрении у монозиготных близнецов, которая составила 50%. Изучен ряд генов-кандидатов, ответственных за развитие шизофренического процесса [3]. В их числе гены допаминового рецептора D2 [1], рецептора серотонина 5HTR2A [2] и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [7, 8]. Изучение биологических основ шизофрении в контексте молекулярно-генетических механизмов остаётся одним из перспективных научных направлений психиатрии, что определяет актуальность данного исследования в теоретическом и практическом плане.

Целью настоящей работы явилось определение частоты встречаемости аллелей и генотипов нескольких генов, имеющих отношение к функционированию нейрохимических систем мозга, у больных параноидной шизофренией, проживающих в Саратовской области.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью обследовано 207 больных параноидной шизофренией (97 женщин и 110 мужчин; возрастной диапазон – от 18 до 56 лет) с различной продолжительностью заболевания, поступивших для лечения в психиатрические стационары г. Саратова и Саратовской области

по поводу обострения шизофренического процесса. Основными критериями отбора являлись: верифицированный стационарным обследованием диагноз параноидной шизофрении «F20.0» (в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10), соматическое благополучие. Группу контроля составили 96 соматически и психически здоровых лиц без семейной отягощенности по шизофрении (53 женщины и 43 мужчины; возрастной диапазон – от 21 до 63 лет) из числа жителей Саратова и Саратовской области.

Все больные и лица контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Материалы для генотипирования отправлялись в лабораторию клинической генетики НЦПЗ РАМН (зав. лабораторией – д.б.н. В.Е. Голимбет), где из образцов крови выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформного метода (Grimberg, 1989). Для анализа ассоциации между параноидной шизофренией и геном использовали следующие маркеры: полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) – для гена BDNF; полиморфизм T102C (аллели T и C) для гена 5-HTR2A и полиморфизм c939t (аллели C и T) для гена дофаминового рецептора D2 (DRD2). Генотипирование проводили путем амплификации ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием термоциклера Терцик (ДНК-технологии). Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя признака использовали статистический критерий углового преобразования Фишера ($\varphi^*_{эмп}$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа аллельных частот в изученных полиморфных участках у больных параноидной шизофренией по сравнению с психически здоровыми людьми существенных различий встречаемости аллелей не отмечалось (табл. 1).

Таблица 1

Частота аллелей в изученных полиморфных участках больных параноидной шизофренией (n = 207) и в контрольной группе здоровых лиц (n = 96)

Ген	BDNF		DRD2		5-HTR2A	
Аллели	Val	Met	T	C	C	T
Больные	360 (87%)	54 (13%)	125 (30%)	289 (70%)	263 (63,5%)	151 (36,5%)
Здоровые	164 (85%)	28 (15%)	67 (35%)	125 (65%)	124 (64,5%)	68 (35,5%)

Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди–Вейнберга. Не было также найдено ассоциации между каким-либо из изученных генетических вариантов и параноидной шизофренией (табл. 2). Отсутствие связи не всегда указывает на то, что ген не ассоциирован с психическим заболеванием. Ранее проведённые молекулярно-генетические исследования шизофрении показывают, что каждый из генов в целом оказывает небольшое влияние на её развитие. Это влияние трудно выявить, учитывая клиническую гетерогенность шизофрении, которая может в значительной степени зависеть от отдельных клинических особенностей исследуемой группы больных.

Таблица 2

Частота генотипов в изученных полиморфных участках больных параноидной шизофренией (n = 207) и в контрольной группе здоровых лиц (n = 96)

Ген	BDNF			DRD2			5-HTR2A		
Генотип	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Больные	75,4 (156)	23,2 (48)	1,4 (3)	49,3 (102)	40,6 (84)	10,1 (21)	17,0 (35)	40,5 (84)	42,5 (88)
Здоровые	70,8 (68)	29,2 (28)	0 (0)	42,7 (41)	44,8 (43)	12,5 (12)	9,4 (9)	52,1 (50)	38,5 (37)

Примечание. Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей.

Некоторые исследователи указывают на то, что связь соответствующих генов с шизофренией и с некоторыми ее патогенетическими параметрами (нейрофизиологическими, нейропсихологическими или морфометрическими) обнаруживается только в мужских выборках [4, 6, 9]. Поэтому на следующем этапе нашего исследования была предпринята попытка выявить связь генетических вариантов, предрасполагающих к параноидной шизофрении, в однородных по полу выборках больных и здоровых лиц.

В табл. 3 представлены результаты анализа аллельных частот в изученных полиморфных участках у страдающих параноидной шизофренией женщин по сравнению с психически здоровыми женщинами. Каких-либо значимых различий встречаемости аллелей не отмечалось.

Таблица 3

Частота аллелей в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией женщин (n = 97) и в контрольной группе здоровых женщин (n = 53)

Ген	BDNF		DRD2		5-HTR2A	
Аллели	Val	Met	T	C	C	T
Больные женщины	171 (88,1%)	23 (11,9%)	60 (30,9%)	134 (69,1%)	119 (61,3%)	75 (38,7%)
Здоровые женщины	93 (87,7%)	13 (12,3%)	40 (37,7%)	66 (62,3%)	68 (64,2%)	38 (35,8%)

При сопоставлении женских выборок больных параноидной шизофренией и здоровых значимых ассоциаций между изученными генетическими вариантами и параноидной шизофренией найдено не было (табл. 4). Исключение составил полиморфизм T102C для гена 5-HTR2A, для которого была обнаружена слабая ассоциация ($\varphi^*_{эмп} = 2,1$; $p < 0,05$) с наличием параноидной шизофрении, обусловленная более высокой частотой встречаемости гомозигот TT у больных по сравнению со здоровыми женщинами.

Таблица 4

Частота генотипов в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией женщин (n = 97) и в контрольной группе здоровых женщин (n = 53)

Ген	BDNF			DRD2			5-HTR2A		
Генотип	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Больные женщины	77,3 (75)	19,6 (19)	3,1 (3)	48,5 (47)	41,2 (40)	10,3 (10)	19,6* (19)	38,1 (37)	42,3 (41)
Здоровые женщины	75,5 (40)	24,5 (13)	0 (0)	39,6 (21)	45,3 (24)	15,1 (8)	9,4* (5)	52,8 (28)	37,8 (20)

Примечание. Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей.

* – различия по частоте генотипа TT по сравнению с объединенными генотипами TC и CC значимы между больными и здоровыми ($\varphi^*_{эмп} = 2,1$; $p < 0,05$).

При сравнении аллельных частот в изученных полиморфных участках у страдающих параноидной шизофренией мужчин по сравнению с психически здоровыми мужчинами каких-либо значимых различий встречаемости аллелей выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5

Частота аллелей в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией мужчин (n = 110) и в контрольной группе здоровых мужчин (n = 43)

Ген	BDNF		DRD2		5-HTR2A	
Аллели	Val	Met	T	C	C	T
Больные мужчины	191 (86,8%)	29 (13,2%)	65 (29,5%)	155 (70,5%)	143 (65%)	77 (35%)
Здоровые мужчины	71 (82,6%)	15 (17,4%)	27 (31,4%)	59 (68,6%)	56 (65,1)	30 (34,9%)

При сопоставлении мужских выборок больных параноидной шизофренией и здоровых лиц значимых ассоциаций между изученными генетическими вариантами и параноидной шизофренией найдено не было (табл. 6).

Таблица 6

Частота генотипов в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией мужчин (n = 110) и в контрольной группе здоровых мужчин (n = 43)

Ген	BDNF			DRD2			5-HTR2A		
Генотип	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Больные мужчины	73,6 (81)	26,4 (29)	0 (0)	50 (55)	40,9 (45)	9,1 (10)	14,5 (16)	41,9 (46)	43,6 (48)
Здоровые мужчины	65,1 (28)	34,9 (15)	0 (0)	46,5 (20)	44,2 (19)	9,3 (4)	9,3 (4)	51,2 (22)	39,5 (17)

Примечание. Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей.

Стоит отметить, что при сравнении встречаемости аллельных частот и генотипов изучаемых полиморфизмов между группами больных мужчин и больных женщин различий также выявлено не было.

Полученные результаты подтверждают мнения о том, что генетическое влияние в развитии шизофрении полигенно и имеет вероятностный характер [5], а не определяется эффектом одного гена, при этом связь генов-кандидатов с характеристиками психоза обнаруживается только в однородных по полу выборках.

В ходе проведенного исследования в женской выборке больных параноидной шизофренией была обнаружена более частая встречаемость генотипа TT для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A в сравнении со здоровыми женщинами. Таким образом, можно заключить, что из всех изученных генов только полиморфизм T102C гена 5-HTR2A связан с параноидной шизофренией у женщин.

Выводы

Увеличения частоты встречаемости какого-либо из изучаемых генотипов, ассоциированных с эндогенными психозами, в общей выборке больных шизофренией, проживающих на территории Саратовской области, выявлено не было. Возможно, полиморфизм T102C гена 5-HTR2A связан с риском развития параноидной шизофрении у женщин.

Список литературы

1. Ассоциация аллельного полиморфизма дофаминового рецептора DRD2 с психическими заболеваниями шизофренического спектра и аффективными расстройствами / В.Е. Голимбет, М.Г. Аксенова, Л.И. Абрамова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. – Т. 98. – № 12. – С. 32–35.

2. Ассоциация аллельного полиморфизма серотонинового рецептора с шизофренией / В.Е. Голимбет, К.К. Манандян., Л.И. Абрамова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – Т. 100, № 2. – С. 36–39.

3. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов / В.Е. Голимбет, В.Г. Каледа, М.В. Алфимова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 8. – С. 49–54.

4. Asherson P., Mant R., Holmans P. et al. Linkage, association and mutational analysis of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia // Mol Psychiat. – 1996. – № 2. –P. 125–132.

5. Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia // Proc Natl. Acad. Sci USA. – 1967. – Jul 58(№ 1). – P. 199–205.

6. Hong C.J., Hou S.J., Yen F.C. et al. Family-based association study between G72/G30 genetic polymorphism and schizophrenia // Neuroreport. – 2006. – 17, № 10. – P. 1067–1069.

7. Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A. et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population // Mol Psychiat. – 2005. – 10, № 2. – P. 208–212.

8. Rosa A., Cuesta M.J., Fatjo-Vilas M. et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study // Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet. – 2006. – 141, no. 2. – P. 135–138.

9. Sazci A., Ergul E., Kucukali I. et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat. – 2005. – 29, № 7. – P 1113–1123.

References

1. Golimbet V.E., Aksenova M.G., Abramova L.I. et al. Association of allelic polymorphism in the dopamine receptor DRD2 with mental illness schizophrenia spectrum and affective disorders. Journal of Neurology and Psychiatry, 1998, 98, no. 12, pp. 32–35.

2. Golimbet V.E., Manandyan K.K., Abramova L.I. et al.. Association of allelic polymorphism of the serotonin receptor with schizophrenia. Journal of Neurology and Psychiatry, 2000, 100, no. 2, pp. 36-39.

3. Golimbet V.E., Khaleda V.G., Alfimova M.V. et al. Molecular genetics study of manifesting in adolescence attacks of endogenous psychoses. Journal of Neurology and Psychiatry. 2007, 107, no. 8, pp. 49–54.

4. Asherson P., Mant R., Holmans P. et al. Linkage, association and mutational analysis of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. Mol Psychiat, 1996, no. 2, pp. 125–132.

5. Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. Proc Natl. Acad. Sci USA., 1967, Jul 58(no. 1), pp. 199–205.

6. Hong C.J., Hou S.J., Yen F.C. et al. Family-based association study between G72/G30 genetic polymorphism and schizophrenia. Neuroreport, 2006, 17, no. 10, pp. 1067–1069.

7. Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A. et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. Mol Psychiat, 2005, 10, no. 2, pp. 208–212.

8. Rosa A., Cuesta M.J., Fatjo-Vilas M. et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet, 2006, 141, no. 2, pp. 135–138.

9. Sazci A., Ergul E., Kucukali I. et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat, 2005, 29, no. 7, pp. 1113–1123.

Рецензенты:

Каледа В.Г., д.м.н., заместитель директора ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, г. Москва;

Оруджев Н.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ФУВ, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.