

УДК 616 – 036.1

## ПОЛИМОРФИЗМ С939Т ГЕНА DRD2 И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

**Колесниченко Е.В.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, Саратов, e-mail: elena7610@yandex.ru*

Цель исследования – оценить влияние С939Т полиморфизма гена DRD2 (rs6275C > T) на формирование клинической картины параноидной шизофрении у русских на примере популяции Саратовской области. В исследовании принимали участие больные параноидной шизофренией ( $n = 206$ ) и группа здоровых испытуемых ( $n = 96$ ). Для оценки психопатологического состояния и отдельных психопатологических симптомов использовали «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. МКБ-10». Распределение генотипов гена DRD2 не отличалось от ожидаемого распределения Харди – Вайнберга (HWE  $p > 0,05$ ). Не было обнаружено ассоциации генотипа гена DRD2 с возрастом начала и отдельными клиническими симптомами шизофрении ( $p > 0,05$ ). Обнаружена ассоциация изучаемого полиморфизма с типом течения шизофренического процесса ( $p < 0,05$ ). В группе больных шизофренией с генотипом ТТ гена DRD2 неблагоприятный непрерывный тип течения шизофрении встречался в два раза чаще, чем у пациентов с генотипами СС и СТ.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, ген DRD2

## INFLUENCE OF C939T POLYMORPHISM OF THE DRD2 GENE ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

**Kolesnichenko E.V.**

*Saratov State Medical University named V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: elena7610@yandex.ru*

Goal: to investigate the effect of the DRD2 gene C939T polymorphism (rs6275C > T) on clinical phenotypes of paranoid schizophrenia in the Russian population in the region of Saratov. Material: 206 patients diagnosed with paranoid schizophrenia and a group of 96 healthy controls. “The evaluation list of symptoms and a glossary for mental disorders, ICD-10” was used to assess the psychopathological state and psychopathology symptoms. There were no significant deviations from the Hardy-Weinberg equilibrium in either schizophrenic patients or healthy controls for the investigated DRD2 rs6275 polymorphism (HWE  $p > 0,05$ ). We did not find an association of the DRD2 gene with age of onset and clinical symptoms of paranoid schizophrenia ( $p > 0,05$ ). We found DRD2 gene association with the type of course of paranoid schizophrenia ( $p < 0,05$ ). Unfavorable continuous course type of schizophrenia was detected in group of patients with TT genotype of the DRD2 gene in the two times more frequently than in patients with CC and CT genotypes.

**Keywords:** paranoid schizophrenia, the DRD2 gene

Шизофрения – это тяжёлое, хронически протекающее психическое расстройство, приводящее к инвалидности примерно 1% населения [8]. Параноидная форма шизофрении является наиболее часто встречающейся клинической формой шизофрении [4]. Этиология и патогенез шизофрении по-прежнему остаются недостаточно ясными. Тем не менее существенный вклад генетических факторов в развитие шизофрении в настоящее время общепризнан [2, 5].

Ген DRD2, кодирующий D2-рецептор дофамина, расположен в локусе 11q22-q23. Активно исследуются различные полиморфизмы гена DRD2 с целью обнаружения взаимосвязей как с развитием шизофрении, так и с отдельными характеристиками шизофренического процесса [1, 7, 8].

Изучение этиопатогенетических основ шизофрении в контексте молекулярно-генетических механизмов остаётся одним из перспективных научных направлений пси-

хиатрии, что определяет актуальность данного исследования.

**Цель исследования:** оценить влияние аллельного полиморфизма С939Т гена рецептора дофамина 2 типа (DRD2) на формирование клинической картины параноидной шизофрении.

### Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 206 больных параноидной шизофренией (97 женщин, 109 мужчин; возрастной диапазон – от 18 до 60 лет включительно; средний возраст в годах =  $31,2 \pm 0,71$ ), русских по национальности, 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. Критериями исключения являлись: наличие сопутствующих психических

расстройств, черепно-мозговая травма в анамнезе, отказ сотрудничать в ходе проведения интервьюирования.

Группу контроля составили 96 соматически и психически здоровых лиц, не состоявших в родстве с обследованными, не имеющих семейной отягощенности по шизофрении (53 женщины и 43 мужчины; возрастной диапазон – от 21 до 63 лет включительно) из числа жителей Саратова и Саратовской области.

Анамнез и демографические данные собирались в ходе клинического интервьюирования и во время работы с картами стационарного больного. Диагноз психического расстройства определялся с помощью диагностических критериев Международной классификации болезней десятого пересмотра МКБ-10. С целью выявления психопатологического состояния и отдельных психопатологических симптомов использовался «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. МКБ-10» [3].

Исследование было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (протокол № 2 от 13.10.2009 г.). 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. Голибег), где из образцов крови выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформного метода. Для анализа ассоциаций между шизофренией и геном использовали маркер – полиморфизм С939Т гена рецептора дофамина 2 типа DRD2 (rs6275C > T). Генотипирование проводили путем амплификации ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием термоциклера Терцик (ДНК технологии).

Соблюдение равновесия Харди – Вайнберга оценивали точным тестом Фишера, с помощью on-line программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) (при  $p > 0,05$  равновесие выполняется) [6]. Статистическую оценку достоверности различий в распределении частот полиморфных аллелей и генотипов между группой больных параноидной шизофренией и группой здоровых лиц, выявление ассоциаций генотипа с развитием заболевания проводили стандартным методом  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность (при  $p < 0,05$  результаты считались статистически значимыми). Рассчитывали отношения шансов (OR, odds ratio) с указанием 95%-го доверительного интервала (95%

ДИ). Нулевыми гипотезами являлись соответствие распределению Харди – Вайнберга и отсутствие ассоциаций (OR = 1).

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Помимо оценок критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия, вычислялась оценка интенсивности связи анализируемых признаков с помощью V-коэффициента Крамера. Данная часть статистического анализа выполнена в Центре «Биостатистика» (руководитель – к.т.н. В.П. Леонов). Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.3, Statistica 10 и IBM-SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

### Результаты исследования и их обсуждение

Распределение генотипов полиморфизма С939Т гена DRD2 в группе больных параноидной шизофренией и в группе здоровых лиц находилось в соответствии с законом Харди – Вайнберга ( $HWE p > 0,05$ ). В исследованной выборке не найдено увеличения риска развития параноидной шизофрении в зависимости от носительства тех или иных аллелей и генотипов изученного полиморфизма гена DRD2 (табл. 1).

Изучение возраста манифестации параноидной шизофрении показало отсутствие различий в возрасте начала психоза у больных в зависимости от генотипа изучаемого полиморфизма ( $p > 0,05$ ). Медиана возраста манифестации болезни в группах с генотипами СС, СТ и ТТ гена DRD2 приходилась на 17 лет.

Была обнаружена значимая ассоциация генотипа гена DRD2 с типом течения параноидной шизофрении ( $p = 0,03$ ). Непрерывный тип течения диагностирован в 70% случаев у пациентов с генотипом ТТ гена DRD2, тогда как в группах с генотипами СС и СТ непрерывный тип течения имел место в 36,3 и 32,1% случаев соответственно. Полученные результаты наглядно представлены в табл. 2.

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов для полиморфизма С939Т гена DRD2 в группах больных шизофренией и психически здоровых лиц

Исследуемые группы	Генотипы			Аллели		ORa [95% CI]	p-value
	СС	СТ	ТТ	С	Т		
				Fa	Fa		
Больные шизофренией	102 (49,5%)	84 (40,8%)	20 (9,7%)	0,70	0,30	1,231	0,24
Психически здоровые люди	41 (42,7%)	43 (44,8%)	12 (12,5%)	0,65	0,35		

Примечания: p-value – уровень статистической значимости, Fa – частота аллеля, ORa [95% CI] – отношение шансов [95%-ный доверительный интервал].

Таблица 2

Тип течения параноидной шизофрении с учетом генотипа гена DRD2

Генотипы гена DRD2	Тип течения		
	Непрерывный	Приступообразный с формирующимся дефектом	Приступообразный со стабильным дефектом
CC	37 (36%)*	20 (19,6%)	45 (44,1%)
CT	27 (32,1%)	15 (17,9%)	42 (50%)
TT	14 (70%)	1 (5%)	5 (25%)

Примечания: \* – представлены абсолютные значения, в скобках – процентное соотношение к общему числу пациентов в группе с данным генотипом; различия статистически значимы ( $\chi^2 = 10,6$ ; ДИ = 4; V-критерий Крамера = 0,16;  $p = 0,03$ ).

Таблица 3

Клинические характеристики больных параноидной шизофренией в соответствии с глоссарием МКБ-10 зависимости от генотипа гена DRD2

Симптомы	Генотипы гена DRD2			V-критерий Крамера	p-value
	CC N = 102	CT N = 84	TT N = 20		
Эхо мыслей	9 (8,8%)*	6 (7,1%)	1 (5,0%)	0,05	0,8
Вкладывание и/или отнятие мыслей	39 (38,2%)	32 (38,1%)	10 (50,0%)	0,07	0,6
Передача (открытость) мыслей	49 (48,0%)	39 (46,3%)	12 (60%)	0,07	0,5
Галлюцинации	78 (76,5%)	59 (70,2%)	16 (80,0%)	0,07	0,5
Разорванность мышления	86 (84,3%)	68 (80,9%)	16 (80,0%)	0,05	0,8
Бред	102 (100%)	84 (100%)	20 (100%)	–	–
Неологизмы	5 (4,9%)	8 (9,5%)	3 (15,0%)	0,12	0,2
Кататоническое поведение	32 (15,5%)	18 (21,4%)	5 (25,0%)	0,1	0,3
Апатия и притупление эмоциональных реакций	95 (93,1%)	76 (90,5%)	19 (95,0%)	0,06	0,7
Неадекватность эмоциональных реакций	92 (90,2%)	77 (91,7%)	19 (95,0%)	0,05	0,8
Снижение социальной продуктивности	90 (88,2%)	74 (88,1%)	20 (100%)	0,11	0,26
Снижение профессиональной продуктивности	80 (78,4%)	61 (72,6%)	18 (90,0%)	0,12	0,2
Социальное отчуждение	51 (50,0%)	43 (51,2%)	10 (50,0%)	0,01	0,9
Эксцентричный вид	38 (37,3%)	28 (33,3%)	9 (45,0%)	0,07	0,6
Неопрятность	65 (63,7%)	55 (65,5%)	14 (70,0%)	0,04	0,9
Деперсонализация	38 (37,3%)	29 (34,5%)	5 (25,0%)	0,07	0,6
Дереализация	52 (50,9%)	40 (47,6%)	7 (35,0%)	0,09	0,4
Растерянность	46 (45,1%)	38 (45,2%)	10 (50,0%)	0,03	0,9

Примечания: \* – представлены абсолютные значения, в скобках – процентное соотношение к общему числу пациентов в группе с данным генотипом.

Дальнейший анализ влияния изучаемого генетического полиморфизма на клинические проявления шизофренического процесса не выявил значимых эффектов для полиморфизма C939T гена DRD2 в отношении отдельных психопатологических симптомов шизофрении, диагностируемых с помощью «Оценочного перечня симптомов и глоссария для психических расстройств. МКБ-10» (табл. 3).

В ходе проведенного исследования нами не было обнаружено какой-либо взаимосвязи полиморфизма C939T гена DRD2 с риском развития параноидной шизофрении. Частоты аллелей C и T гена DRD2 соответствовали распределению по данным литературы в русской и других популяциях [1, 8]. Полученные данные согласуются с результатами проведенного в 2014 году крупного мета-анализа, в ходе которого не было най-

дено ассоциации между полиморфизмом C939T и шизофренией в европейской и азиатской популяциях [7].

Не было обнаружено каких-либо взаимосвязей изучаемого полиморфизма с такими клиническими характеристиками шизофрении, как возраст манифестации и наличие отдельных психопатологических симптомов.

В группе больных параноидной шизофренией с генотипом ТТ доля случаев с непрерывным типом течения шизофренического процесса была в два раза больше, чем в группах больных с генотипами СС и СТ гена DRD2. Непрерывный тип течения является неблагоприятным вариантом развития шизофрении, характеризуется хроническим, прогрессирующим развитием патологического процесса без отчетливых ремиссий с неуклонным нарастанием негативных симптомов.

### Вывод

На основании полученных результатов можно предположить, что полиморфизм C939T (rs6275C > T) гена DRD2 не влияет на риск развития параноидной шизофрении. Не было обнаружено ассоциации изучаемого полиморфизма гена DRD2 с возрастом манифестации параноидной шизофрении и отдельными шизофреническими симптомами. Возможно, генотип ТТ гена DRD2 связан с непрерывным вариантом течения шизофренического процесса.

### Список литературы

1. Анализ ассоциации полиморфизма C939T гена рецептора дофамина DRD2 с шизофренией / М.В. Монахов, В.Е. Голимбет, К.В. Чубабрига, В.В. Зыков, А.Л. Ковтун, В.Л. Карпов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. – Т. 107, № 10. – С. 58–60.
2. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 3. – С. 58–67.
3. МКБ-10. Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. Подготовлено Janca A., Ustun T.B., J. Van Drimmelen, Dittmann V., Isaac M. Отдел психического здоровья. Всемирная Организация Здравоохранения. – СПб.: ИД «Оверлайд», 1994.
4. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и соавт. Эндогенные психические заболевания // Руководство по психиатрии: под ред. А.С. Тиганова Т.1. – М.: ИД «Медицина», 1999. – 407 с.
5. Gottesman I.I., Moldin S.O. Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism // Clinical Genetics. – 1997. – Vol. 52. – P. 307–310.
6. Strom T.M., Wienker Th. F. Online HWE and Association Testing (SNP) – Institut für Humangenetik [Электронный

ресурс]. – Режим доступа: <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (дата обращения: 27.06.2015).

7. The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: a meta-analysis / Liu L., Fan D., Ding N., Hu Y., Cai G., Wang L., Xin L., Xia Q., Li X., Xu S., Xu J., Yang X., Zou Y., Pan F. // Neuroscience Letters. – 2014. – Vol. 583. – P. 43–48.

8. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. Epidemiology and etiology // Schizophr Res. – 2008. – Vol. 102. – P. 1–18.

### References

1. Анализ ассоциации полиморфизма S939T гена рецептора дофамина DRD2 с шизофренией / М.В. Монахов, В.Е. Голимбет, К.В. Чубабрига, В.В. Зыков, А.Л. Ковтун, В.Л. Карпов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107, no. 10. pp. 58–60.
2. Golimbet V.E. Genetika shizofrenii // Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2003. no. 3. pp. 58–67.
3. МКБ-10. Ocenochnyj perechen simptomov i glossarij dlja psihicheskikh rasstrojstv. Podgotovleno Janca A., Ustun T.B., J. Van Drimmelen, Dittmann V., Isaac M. Otdel psihicheskogo zdorovja. Vsemirnaja Organizacija Zdravoohranenija. SPb.: ID «Overlajd», 1994.
4. Tiganov A.S., Snezhnevskij A.V., Orlovskaja D.D. i soavt. Jendogennye psihicheskie zabojevanija // Rukovodstvo po psichiatrii: pod red. A.S. Tiganova T.1. M.: ID «Medicina», 1999. 407 p.
5. Gottesman I.I., Moldin S.O. Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism // Clinical Genetics. 1997. Vol. 52. pp. 307–310.
6. Strom T.M., Wienker Th.F. Online HWE and Association Testing (SNP) Institut für Humangenetik [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (data obrashhenija: 27.06.2015).
7. The relationship between DRD2 gene polymorphisms (C957T and C939T) and schizophrenia: a meta-analysis / Liu L., Fan D., Ding N., Hu Y., Cai G., Wang L., Xin L., Xia Q., Li X., Xu S., Xu J., Yang X., Zou Y., Pan F. // Neuroscience Letters. 2014. Vol. 583. pp. 43–48.
8. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. Epidemiology and etiology // Schizophr Res. 2008. Vol. 102. pp. 1–18.

### Рецензенты:

Барыльник Ю.Б., д.м.н., заведующий кафедрой психиатрии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заместитель главного врача ГУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница Святой Софии», главный внештатный детский специалист-психиатр Министерства здравоохранения Саратовской области, г. Саратов;

Семке А.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск.