

ПОЛИМОРФИЗМ T102C ГЕНА 5-HTR2A И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Колесниченко Е.В.

ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: elena7610@yandex.ru

Цель исследования – оценить влияние T102C полиморфизма гена 5-HTR2A (rs6313) 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» и шкалу SADS-L «Schizophrenia and Affective Disorders Scale». Мы обнаружили, что полиморфизм T102C гена 5-HTR2A в гомозиготном варианте (ТТ или СС) ассоциирован с повышенным риском развития параноидной шизофрении (HWE $p < 0,05$). Не было обнаружено ассоциации генотипа гена 5-HTR2A с возрастом начала, типом течения шизофренического процесса и отдельными клиническими симптомами шизофрении ($p > 0,05$). Обнаружена ассоциация генотипа СС для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A с суицидальным поведением у больных параноидной шизофренией.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, ген 5-HTR2A, rs6313, суицидальное поведение

INFLUENCE OF T102C POLYMORPHISM OF THE 5-HTR2A GENE ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

Kolesnichenko E.V.

Saratov State Medical University named V.I.Razumovsky, Saratov, Russia, (410012, Saratov, Bolshaya Kazachia st., 112), e-mail: elena7610@yandex.ru

Goal: to investigate the effect of the 5-HTR2A gene T102C polymorphism (rs6313) 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» and SADS-L «Schizophrenia and Affective Disorders Scale» were used to assess the psychopathological state and psychopathology symptoms. We found that the homozygous variant (TT or CC) of the 5-HTR2A gene T102C polymorphism is associated with an increased risk of paranoid schizophrenia (HWE $p < 0.05$). We did not find an association of the 5-HTR2A gene T102C polymorphism with age of onset and clinical symptoms of paranoid schizophrenia ($p > 0.05$). We did not find an association of the 5-HTR2A gene with the type of course of paranoid schizophrenia ($p > 0.05$). We found that the CC genotype of the 5-HTR2A gene T102C polymorphism is associated with the suicidal behavior in patients with paranoid schizophrenia.

Keywords: paranoid schizophrenia, the 5-HTR2A gene, rs6313, suicidal behavior

Шизофрения – это тяжелое, хронически протекающее психическое расстройство, приводящее к инвалидности примерно 1% населения [13]. 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 [1, 8]. Выявлен ряд генов-кандидатов шизофрении, в их числе ген, кодирующий рецептор серотонина типа 2A – 5-HTR2A. Этот ген расположен на 13-й хромосоме, в нем описано несколько полиморфных участков, для которых обнаружены ассоциации с шизофренией: прежде всего полиморфизм T102C, обусловленный нуклеотидной заменой Т/С в положении 102. У больных шизофренией неоднократно было

обнаружено повышение частоты генотипа СС по сравнению с выборками здоровых лиц, при этом наиболее высокая частота выявлялась у больных с более тяжелой формой заболевания [3, 10, 12]. Изучение этиопатогенетических основ шизофрении в контексте молекулярно-генетических механизмов остается одним из перспективных научных направлений психиатрии, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования

Оценить влияние аллельного полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} на формирование клинической картины параноидной шизофрении.

Материалы и методы

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±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 использовались шкала SADS-L «Schizophrenia and Affective Disorders Scale» (Клиническое интервью для диагностики шизофрении и аффективных расстройств) [7] и «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. МКБ-10» [2].

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. Голимбет), где из образцов крови выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформного метода. Для анализа ассоциации между шизофренией и геном использовали маркер – полиморфизм T102C гена 5-HTR2A (rs6313). 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): <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (при $p > 0,05$ равновесие выполняется) [11]. 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 χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (при $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми). Рассчитывали отношения шансов (OR, odds ratio) с указанием 95%-ного 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. Леонов В.П). 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

Частоты аллелей полиморфизма T102C гена 5-HTR2A в группе больных шизофренией и здоровых лиц не различались. Распределение генотипов полиморфизма T102C гена 5-HTR2A в группе здоровых лиц находилось в соответствии с законом Харди-Вайнберга (HWE $p > 0,05$). Распределение генотипов полиморфизма T102C гена 5-HTR2A в группе больных параноидной шизофренией отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди-Вайнберга (HWE $p = 0,02$) за счет уменьшения числа гетерозигот с генотипом TC и

увеличения числа гомозигот ТТ и СС. В исследованной выборке риск развития параноидной шизофрении был выше среди гомозигот ТТ и СС (табл. 1).

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов для полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} в группах больных шизофренией и психически здоровых лиц

Исследуемые группы	Генотипы			Аллели		ORa [95% CI]	p-value
	ТТ	ТС	СС	T	C		
				Fa	Fa		
Психически здоровые люди	11 (11,5%)	48 (50,%)	37 (38,5%)	0,36	0,64	0,9	0.79
Больные шизофренией	37 (17,0%)	81 (39,3%)	88 (42,7%)	0,38	0,62		

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

Изучение возраста манифестации параноидной шизофрении показало отсутствие различий в возрасте начала психоза у больных в зависимости от генотипа полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} изучаемого полиморфизма ($p > 0,05$). Медиана возраста манифестации болезни в группе с генотипом ТТ приходилась на 16 лет, в группах с генотипами ТС и СС – на 17 лет.

Не было обнаружено значимых связей генотипа гена 5-HT_{2A} с типом течения параноидной шизофренией (V-критерий Крамера = 0,06; $p = 0,8$). Не было выявлено значимых эффектов для полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} в отношении отдельных психопатологических симптомов шизофрении, диагностируемых с помощью «Оценочного перечня симптомов и глоссария для психических расстройств. МКБ-10» ($p > 0,05$).

Анализ влияния изучаемого генетического полиморфизма на клинические симптомы шизофрении, диагностируемые с помощью шкалы SADS-L «Schizophrenia and Affective Disorders Scale», позволил обнаружить слабую по интенсивности значимую ассоциацию гена 5-HT_{2A} с показателем «Суицидальные намерения и попытки». Среди носителей генотипа СС полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} суицидальные намерения и попытки в течение жизни имели место в 25% наблюдений, тогда как у носителей генотипов ТТ и ТС суицидальные идеи и суицидальное поведение отмечались заметно реже – у 5,4% и 8,6% наблюдений соответственно. Различия достигали уровня статистической значимости ($p = 0,002$). Не было выявлено ассоциации изучаемого полиморфизма гена 5-HT_{2A} с другими психопатологическими симптомами, определяемыми с помощью шкалы SADS-L (табл. 2).

Таблица 2

Клинические характеристики больных параноидной шизофренией в соответствии со шкалой SADS-L зависимости от генотипа полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A}

Симптомы	Генотипы гена BDNF			V- критерий Крамера	p-value
	ТТ N = 37	ТС N = 81	СС N = 88		
Бред любого типа	37 (100%)*	81 (100%)	88 (100%)	-	-
Бред преследования	19 (51,4%)	42 (51,9%)	41 (46,6%)	0,05	0,76
Бред другого характера	18 (48,7%)	36 (44,4%)	42 (47,7%)	0,04	0,87
Бред контроля (влияния) или множественные бредовые представления	26 (70,3%)	52 (64,2%)	69 (78,4%)	0,14	0,12
Галлюцинации любого типа	29 (78,4%)	56 (69,1%)	66 (75,0%)	0,08	0,5
Зрительные галлюцинации	9 (24,3%)	12 (14,8%)	14 (15,9%)	0,09	0,41
Слуховые галлюцинации	28 (75,6%)	52 (64,2%)	66 (75,0%)	0,12	0,24
Выраженные расстройства мышления	33 (89,2%)	69 (85,2%)	82 (93,2%)	0,12	0,24
Кататоническое поведение	8 (21,6%)	23 (28,4%)	23 (26,1%)	0,05	0,73
Суицидальные намерения и попытки	2 (5,4%)	7 (8,6%)	22 (25,0%)	0,24	0,0023
Передача мыслей	19 (51,4%)	29 (35,8%)	39 (44,3%)	0,12	0,24

*- представлены абсолютные значения, в скобках – процентное соотношение к общему числу пациентов в группе с данным генотипом

В ходе проведенного исследования нами была обнаружена взаимосвязь генотипов ТТ и СС T102C гена 5-HT_{2A} с риском развития параноидной шизофрении. Полученные данные частично согласуются с результатами других исследований, в которых была выявлена ассоциация генотипа СС гена 5-HT_{2A} с риском развития шизофрении [3, 10, 12].

У больных параноидной шизофренией с генотипом СС суицидальные намерения и попытки в анамнезе встречались более чем в 3 раза чаще, чем у пациентов с генотипами ТТ и ТС. Таким образом, в соответствии с полученными результатами полиморфизм T102C гена 5-HT_{2A} связан с суицидальным поведением. Несколько других исследований также показали связь между геном 5-HT_{2A} и суицидальным поведением [6, 9], указав на заметное увеличение риска суицидального поведения у носителей аллеля С для полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A}. Тем не менее авторы проведенного в 2013 г. мета-анализа опровергают наличие какой-либо связи гена рецептора серотонина типа 2A с суицидальностью [5]. Противоречивость результатов авторы объясняют популяционными различиями и разницей методологических подходов, настаивая на необходимости дальнейшего крупномасштабного исследования взаимосвязи гена 5-HT_{2A} с суицидальным поведением.

Выводы

На основании полученных результатов можно предположить, что полиморфизм T102C гена 5-HT_{2A} в гомозиготном варианте (ТТ или СС) ассоциирован с повышенным риском развития параноидной шизофрении. Возможно, генотип СС для полиморфизма T102C гена 5-HT_{2A} связан с суицидальным поведением у больных параноидной шизофренией.

Список литературы

1. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 3. С. 58–67.
2. 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 «Оверлайн», 1994.
3. Полиморфизм генов серотонинового рецептора (5-HT_{2A}) и дисбиндина (DTNBP1) и отдельные компоненты процессов кратковременной слухоречевой памяти при шизофрении / М.В. Монахов, В.Е. Голимбет, М.В. Алфимова, Л.И. Абрамова, С.А. Голубев; Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 7. — С. 70–75.
4. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и соавт. Эндогенные психические заболевания/ Руководство по психиатрии / Под ред. Тиганова А.С. Т.1. М.: ИД «Медицина», 1999. – 407 с.
5. Association of the 5HT_{2A} gene with suicidal behavior: case-control study and updated meta-analysis / González-Castro TB1, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Pool García S, Velázquez-Sánchez MP, Genis A, Nicolini H, López Narváez L.// BMC Psychiatry. 2013 Jan 12;13:25. doi: 10.1186/1471-244X-13-25. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/25> (accessed 30 Jun 2015)
6. Correa H, De Marco L, Boson W, Viana MM, Lima VF, Campi-Azevedo AC, Noronha JC, Guatimosim C, Romano-Silva MA Analysis of T102C 5HT_{2A} polymorphism in Brazilian psychiatric inpatients: relationship with suicidal behavior / Correa H, De Marco L, Boson W, Viana MM, Lima VF, Campi-Azevedo AC, Noronha JC, Guatimosim C, Romano-Silva MA // Cell Mol Neurobiol. – 2002. – Vol. 22(5–6). – P. 813–817.
7. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia // Archives of General Psychiatry. 1978. Vol. 35, no7. – P. 837-843.
8. Gottesman, I.I., Moldin, S.O. Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism // Clinical Genetics. – 1997. – Vol. 52. – P. 307–310.

9. Lack of association between 5HT2A receptor gene haplotype, bipolar disorder and its clinical subtypes in a West European sample /Etain B, Rousseva A, Roy I, Henry C, Malafosse A, Buresi C, Preisig M, Rayah F, Leboyer M, Bellivier F // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2004. – Vol. 15(1). – P. 29–33.
10. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia / Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 67. – P. 53–62.
11. Strom T.M., Wienker Th. F. Online HWE and Association Testing (SNP) - Institut für Humangenetik. Available at: <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (accessed 27.06.2015).
12. Supportive evidence for the association between the T102C 5-HTR2A gene polymorphism and schizophrenia: a large-scale case-control and family-based study / Golimbet V.E., Lavrushina O.M., Kaleda V.G. et al. // *Eur Psychiat.* – 2007. – Vol. 22. – P. 167–170.
13. 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.

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», г. Саратов;

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