

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ 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: изучить генетические особенности семейных случаев параноидной шизофрении в сопоставлении со спорадическими у русских на примере популяции Саратовской области. В исследовании принимали участие больные параноидной шизофренией с семейной отягощенностью по шизофрении (n=30) и больные параноидной шизофренией без наследственной отягощенности по заболеванию (n=140). Исследовали полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) – для гена мозгового нейротрофического фактора (rs6265 G>A), полиморфизм C939T (аллели C и T) гена рецептора дофамина 2-го типа DRD2 (rs6275C>T) и полиморфизм T102C (аллели T и C) гена 5-HT_{2A} (rs6313), кодирующего рецептор серотонина типа 2A. В результате проведенного исследования подтверждено наличие генетических особенностей семейной параноидной шизофрении, для которой характерны преобладание наследования по материнской линии, более высокая частота генотипа TT для полиморфизма C939T гена DRD2 (rs6275). Дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей семейных форм позволит приблизиться к пониманию механизмов этиопатогенеза шизофрении.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, семейные случаи, rs6265, rs6275, rs6313

GENETIC FEATURES OF FAMILIAL CASES 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 genetic features of familial cases of paranoid schizophrenia in comparison with sporadic cases of paranoid schizophrenia in the Russian population in the region of Saratov. **Material:** patients with paranoid schizophrenia with a family history of schizophrenia (n = 30) and patients with paranoid schizophrenia without family history of schizophrenia (n = 140). We investigated the Val66Met polymorphism (rs6265 G>A) of brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF gene), the C939T polymorphism (rs6275C>T) of dopamine receptor D2 gene (DRD2 gene) and the T102C polymorphism (rs6313) of serotonin receptor type 2A gene (5-HT_{2A} gene). As a result of the study confirmed the presence of the genetic characteristics of familial cases of paranoid schizophrenia, such as the prevalence of maternal inheritance, a higher frequency of genotype TT for C939T polymorphism of the gene DRD2 (rs6275). Further study of the molecular and genetic characteristics of family forms will allow approach an understanding the mechanisms of etiopathogenesis of schizophrenia.

Keywords: paranoid schizophrenia, familial cases, rs6265, rs6275, rs6313

Этиология и патогенез шизофрении в настоящее время недостаточно выяснены. Тем не менее генетическая гипотеза шизофрении общепризнана. В основе ее лежат результаты изучения наследственного предрасположения при шизофрении, показавшие накопление случаев болезни в семьях больных шизофренией, данные о конкордантности близнецов по шизофрении. Существование семейных случаев шизофрении подтверждает наследственную природу заболевания. Генетическая детерминированность с полигенным менделевским типом наследования, которая присуща шизофрении, определяется не одним конкретным геном, а совокупностью вариантных аллелей в нескольких локусах хромосом, создающих наследственную предрасположенность к развитию заболевания [1]. Современные молекулярно-генетические исследования шизофрении уделяют особое внимание риску

заболеваемости для родственников, частоте, типу наследования, прогнозу для последующих поколений. Актуальность проблемы связана с относительно высокой частотой семейных случаев шизофрении в популяции больных эндогенными психозами. Сообщается о клинических особенностях семейных случаев шизофрении с преобладанием параноидной формы [2].

Цель исследования

Изучить генетические особенности семейных случаев параноидной шизофрении в сопоставлении со спорадическими.

Материалы и методы

Нами были обследованы 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.

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.

У 36 пациентов достоверной и непротиворечивой информации о наследственной отягощенности по шизофрении в процессе детального изучения генеалогического древа выявить не удалось. У 140 обследованных пациентов (63 женщины, 77 мужчин) наследственная отягощенность по шизофрении отсутствовала, у 30 пациентов (19 женщин, 11 мужчин) случай шизофрении был определен как семейный, что составило 17,6%. Случай шизофрении определялся как семейный при наличии у пациента как минимум одного родственника (бабушки-дедушки, тети-дяди, родители, братья, сестры и дети) с данным заболеванием. Генотипированы и обследованы были только пробанды.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (протокол № 2 от 13.10.2009 г.). Все обследованные 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. Исследовали полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) – для гена мозгового нейротрофического фактора (rs6265 G>A), полиморфизм C939T (аллели C и T) гена рецептора дофамина 2-го типа DRD2 (rs6275C>T) и полиморфизм T102C (аллели T и C) гена 5-HT_{2A} (rs6313), кодирующего рецептор серотонина типа 2A.

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

Была обнаружена низкая частота повторяемости шизофрении в исследованных нами семейных случаях (2, реже 3 пациента в одной семье), что согласуется с литературными данными и свидетельствует в пользу менделевского типа наследования и полигенной расположенности к шизофрении [1].

В пяти случаях (16,7%) вторичные шизофренические психозы отмечались у братьев и сестер пробандов. В 16 наблюдениях (53,3%) родоначальниками заболевания являлись матери или родственники пробандов по материнской линии, в 9 наблюдениях (30%) – отцы или родственники пробандов по отцовской линии. Полученные результаты подтверждают мнение о наличии тенденции к материнскому типу наследования у больных шизофренией [5, 4], что может быть объяснено вовлечением митохондриального генома в процессы наследования шизофрении [3, 6].

Был проведен анализ частот аллелей для полиморфизмов rs6265, rs6275, rs6313 у больных параноидной шизофренией с учетом семейного анамнеза. У обследованных больных, имеющих родственников с шизофренией, встречаемость аллеля C полиморфизма C939T гена DRD2 в генотипе была значимо меньше, чем у пациентов без семейной отягощенности по шизофрении. Частоты аллелей полиморфизмов rs6265 и rs6313 не

различались между группами семейного и спорадического вариантов параноидной шизофрении (табл. 1).

Таблица 1

Частота аллелей в изученных полиморфных участках у больных параноидной шизофренией в группах с наличием (n=30) и отсутствием (n=140) семейной отягощенности

Ген	Ген BDNF (rs6265)		Ген DRD2 (rs6275)		Ген 5-HTT2A (rs6313)	
	Val	Met	С	Т	Т	С
Семейные случаи	29 (96,7%)	6 (20%)	23 (76,7%)	14 (46,7%)	13 (43,3%)	26 (86,7%)
Спорадические	138 (98,6%)	38 (27,2%)	130 (92,9%)	73 (52,1%)	83 (59,3%)	116 (82,9%)
V-критерий Крамера	-0,05	-0,06	-0,2	-0,04	-0,12	0,039
p-value	0,47	0,4	0,007	0,58	0,1	0,6

На следующем этапе проведен анализ частот генотипов изучаемых полиморфизмов в группах больных шизофренией с учетом семейного анамнеза. Среди семейных случаев параноидной шизофрении значимо чаще, чем в группе больных без семейной отягощенности по заболеванию, встречался генотип ТТ для полиморфизма Сг939Т гена DRD2 (rs6275). При сравнении встречаемости генотипов полиморфизмов rs6265 и rs6313 между группами больных параноидной шизофренией с учетом семейного анамнеза различий выявлено не было. Полученные результаты наглядно представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота генотипов в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией в группах с наличием (n=30) и отсутствием (n=140) семейной отягощенности

Ген	Ген BDNF (rs6265)			Ген DRD2 (rs6275)			Ген 5-HTT2A (rs6313)		
	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Семейные случаи	80 (24)	16,7 (5)	3,3 (1)	53,4 (16)	23,3 (7)	23,3 (7)	16,7 (5)	30 (9)	53,3 (16)
Спорадические	73,6 (103)	25 (35)	1,4 (2)	47,9 (67)	45 (63)	7,1 (10)	17,9 (25)	42,1 (59)	40 (56)
V-критерий Крамера	0,09			0,23			0,1		
p-value	0,5			0,009			0,37		

Примечание. Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей

Выводы

В результате проведенного исследования подтверждено наличие генетических особенностей семейной параноидной шизофрении, для которой характерны преобладание наследования по материнской линии, более высокая частота генотипа ТТ для полиморфизма С939Т гена DRD2 (rs6275). Дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей семейных форм позволит приблизиться к пониманию механизмов этиопатогенеза шизофрении.

Список литературы

1. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. № 3. – С. 58–67.
2. Кудлаев М.В. Клинико-социальное исследование больных семейной шизофренией: дисс..... канд. мед. наук. – М., 2008 – С. 5–151.
3. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. — Т. 108, № 6. – С. 83–90.
4. Aberrant tyrosine transport across the fibroblast membrane in patients with schizophrenia— indications of maternal inheritance? / Flyckt L, Edman G, Venizelos N, Borg K. // J Psychiatr Res. 2011. Vol. 45. P. 519-525.
5. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age-specific familial risks of psychotic disorders and schizophrenia: a nation-wide epidemiological study from Sweden // Schizophr Res. 2007. Vol. 97. P. 43–50.
6. Morris G, Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders // BMC Med. 2015 Apr 1;13:68. doi: 10.1186/s12916-015-0310-y. URL: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/13/68> (date accessed: 10/10/2015).

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 федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский

институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г. Томск.