



Н.А. Григорян, Е.А. Рогачева

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра биологии с основами генетики

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: narine\_g69@mail.ru

В обзорной статье обобщена этиопатогенетическая роль полиморфизмов генов при шизофрении. Обнаружена убедительная связь полиморфных вариантов гена 5-HT2A и гена DRD2 с клинической гетерогенностью шизофрении. Установлено, что генотип A2A2 в случае гена 5-HT2A и генотип A2A2 для гена DRD2, а также их сочетание значимо чаще встречаются у больных с хронической формой течения шизофрении, для которой характерны значительная степень выраженности негативной симптоматики, ранее начало и наследственная отягощенность по шизофрении. Установлено возрастание относительного риска возникновения шизофрении разной степени тяжести при наличии генотипа A2A2 5-HT2A по сравнению с генотипом A1A1. Кроме того, обнаружена связь генотипа A2A2 5-HT2A с семейной формой шизофрении. Обнаружена ассоциация генотипа DD и аллеля D гена ангиотензинпревращающего фермента с шизофренией у мужчин. При этом наблюдалась тенденция к увеличению частоты этого генотипа DD у больных с длительностью шизофрении более 15 лет. Таким образом, актуальным является изучение генетических маркеров риска шизофрении и их использование в многофакторном анализе этиопатогенеза заболевания.

*Ключевые слова:* шизофрения, полиморфизм генов, генотип.

N.A. Grigoryan, E.A. Rogacheva

## THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS ETIOPATHOGENETIC IN SCHIZOPHRENIA

Rostov State Medical University,  
Department of Biology with the Fundamentals of Genetics  
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nahichevanskiy st., 29. E-mail: narine\_g69@mail.ru

In a review article summarizes the role of polymorphisms in genes etiopathogenetic schizophrenia. A convincing relationship of polymorphic variants 5-HT2A gene and gene DRD2 with clinical heterogeneity of schizophrenia. Found that genotype A2A2 in case 5-HT2A gene and genotype of the DRD2 gene to A2A2, and their combination is significantly more common in patients with the chronic form of schizophrenia characterized by a significant degree of negative symptoms, formerly home and hereditary burdenedness on schizophrenia. Is set to increase in relative risk for schizophrenia different severity in the presence of genotype 5-HT2A A2A2 compared to genotype A1A1. In addition, a relationship of genotype 5-HT2A A2A2 family form of schizophrenia. An association of DD genotype and allele D angiotensin converting enzyme gene with schizophrenia in men. This tended to increase the frequency of the genotype (DD) in patients with schizophrenia with duration of more than 15 years. Thus, topical is the study of genetic markers of risk for schizophrenia and their use of multivariate analysis of the etiopathogenesis of the disease.

*Key words:* schizophrenia, genes polymorphism genotypes.



**В** настоящее время в психогенетике ведется активный поиск наследственных механизмов психических заболеваний наряду с изучением средовых факторов риска.

Шизофрения стала одним из первых психических заболеваний, в изучении которой приняли участие генетики. Давно замечено, что среди родственников людей, страдающих шизофренией, частота этой нозологии выше, чем в популяции. Более того, риск заболевания повышается с увеличением степени родства: для родственников первого колена он составляет около 10%; если оба родителя больны, риск заболевания ребенка достигает 46%; риск заболевания для монозиготных (МЗ) близнецов еще выше и составляет 48-50%. Все это лишний раз свидетельствует о роли наследственности в развитии шизофрении [1].

Обобщающие работы последних лет по близнецовым исследованиям показывают, что конкордантность МЗ близнецов по шизофрении составляет около 50%, тогда как для дигиготных (ДЗ) близнецов она более, чем в три раза ниже (около 15%). Данные, полученные для 12 пар разлученных близнецов, показали 58% конкордантность. Коэффициент наследуемости шизофрении составляет 60-70% [2].

Таким образом, генетико-эпидемиологические исследования показывают, что риск заболевания шизофренией для родственников больных выше, чем в популяции. Конкордантность МЗ близнецов значительно превышает конкордантность ДЗ, а дети больных шизофренией, усыновленные здоровыми родителями, чаще болеют шизофренией, чем усыновленные дети, не имеющие наследственной отягощенности. Все это является свидетельством существования наследственного компонента болезни.

До настоящего времени не имеется единой модели генетической передачи шизофрении. Шизофрения не является ни доминантным, ни рецессивным наследственным заболеванием, наследуемым по законам Менделя, поскольку большинство наблюдений не согласуются с ожидаемой встречаемостью заболевания у родственников. Предлагавшаяся некоторыми исследователями однолокусная модель исследования, которая предполагает существование латентного признака, связанного с дисфункцией префронтальных областей коры? не соответствует реальным наблюдениям [3].

На сегодняшний день большинство исследователей считают, что в основе заболевания шизофрении лежит мультифакторная полигенная пороговая модель с возможными эффектами эпистаза или взаимодействия генов, при котором активность одного гена находится под влиянием вариаций других генов [4]. Исследование полиморфизма генов может играть важную роль для выявления предрасположенности и прогнозирования течения психического заболевания. Однако полученные к настоящему времени результаты во многом противоречивы и неоднозначны. Актуальным является пристальное и всестороннее изучение генетических маркеров риска шизофрении и их использование в многофакторном анализе. В связи с вышеизложенным, целью работы яви-

лось обобщить этиопатогенетическую роль полиморфизмов генов при шизофрении.

В связи с развитием молекулярных технологий анализа ДНК постоянно ведется поиск локусов, которые могут быть связаны с заболеванием. Основным методом является анализ сцепления. Результаты анализа сцепления указывают на возможную вовлеченность 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 18 и 22 хромосом. У больных шизофренией чаще встречаются определенные полиформные варианты генов рецептора серотонина, рецептора дофамина и катехол-О-метилтрансферазы [5].

Известно, что каждый ген может быть представлен множеством форм, их называют полиморфными вариантами гена, а само явление обозначают термином молекулярно-генетический полиморфизм. Полиморфизм обусловлен изменениями в последовательности нуклеотидов в ДНК гена, представленными различными вариантами. Это может быть замена одного нуклеотида на другой, или удаление последовательности нуклеотидов (делеция), или изменение числа повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Подобные изменения могут не оказывать воздействия на экспрессию гена и не иметь каких-либо последствий для организма, связанных с изменением биохимической активности. В других случаях, замены нуклеотидов или изменение числа их повторяющихся последовательностей могут оказывать влияние на синтез соответствующего фермента, и тогда различия между людьми с разными полиморфными вариантами гена будут проявляться уже на биохимическом, а затем на клиническом уровне.

К числу молекулярно-генетических факторов, предположительно вовлеченных в этиопатогенез заболевания, могут быть отнесены:

1. Регион 11 хромосомы IIplS.I, обнаруживший сцепление с маркером HARVEY-RAS 1 [6];
2. Ген дофаминового рецептора DRD 2, мутантный аллель которого A2A2 увеличивает риск проявления шизофрении в 3 раза по сравнению с аллелем A1A1 [7];
3. Ген серотонинового рецептора 5HTR 2A, мутантный аллель которого A2A2 увеличивает риск проявления шизофрении почти в 4 раза по сравнению с аллелем A1A1 и другие [8] (таблица 1).

У больных шизофренией установлена ассоциация наличия генотипа A2A2 гена рецептора 5HTR 2A с большей тяжестью негативных расстройств по сравнению с генотипом A1A1. Данное обстоятельство позволяет рассматривать этот генотип как прогностический показатель, позволяющий предполагать проградиентное течение заболевания еще до появления клинических симптомов [4].

У больных шизофренией установлена ассоциация наличия генотипа A2A2 гена рецептора 5HTR 2A с большей тяжестью негативных расстройств по сравнению с генотипом A1A1. Данное обстоятельство позволяет рассматривать этот генотип как прогностический показатель, позволяющий предполагать проградиентное течение заболевания еще до появления клинических симптомов [4].



## Гены, предположительно вовлеченные в этиопатогенез шизофрении

Ген	Хромосома	Локус и тип полиморфизма	Обозначение аллелей
Ген серотонинового рецептора типа 2A (5HTR2A)	13	Нуклеотидная замена T 102 C	A1, A2
Ген переносчика серотонина	17	Полиморфизм числа нуклеотидных повторов, локусы HTTLPR VNTR-17	"I", "s" 9, 10, 12
Ген рецептора дофамина типа D2	11	Нуклеотидная замена, локусы Taq1A, Taq1B	A1, A2 B1, B2
Ген переносчика дофамина	5	Полиморфизм числа нуклеотидных повторов, локус DAT-3"VNTR	440 п.н., 480 п.н.
Ген анготензинпревращающего фермента (ACE)	17	Инсерционно-делеционный полиморфизм	"I", "D"
Ген медиатора HRAS	11	Полиморфизм длины рестриктных фрагментов (ПДРФ)	1, 2, 3, 4, 5
Молекулярный маркер YNH24	2	Полиморфизм длины рестриктных фрагментов (ПДРФ), локус D2S44	11 аллелей

Примечание: п.н. - пары нуклеотидов.

В группе родственников больных шизофренией генотип A1A1 был обнаружен у 14,5%, генотип A1A2 - у 44,5%, генотип A2A2 - у 41%. Частота аллеля «1» составила 36,7%, аллеля «2» - 63,3%. При изучении передачи аллелей в семьях с probандом и двумя родителями из 220 возможных вариантов наследования аллелей информативными, то есть унаследованными от родителей-гетерозигот, оказалось 70 вариантов. Частоты наследования аллелей («1» и «2») значимо не различались. При введении поправки на использование в анализе многодетных семей, а также при расчете частоты передачи аллелей раздельно по отцовской и материнской линиям значимых отличий в наследовании аллелей также не обнаружено. Таким образом, аллель «2» не был значимо сцеплен с шизофренией. Однако изучение частоты генотипов в этих семьях с использованием анализа ассоциаций показало, что у probандов из семей, в которых были больны шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра другие родственники первой степени родства, генотип A2A2 встречается значимо чаще по сравнению с генотипом A1A1, чем у probандов из семей без наследственного отягощения [4].

Поскольку риск возникновения шизофрении в определенной степени обусловлен возрастными границами, частота манифестиации этого заболевания после 45 лет существенно ниже, чем в возрастной группе от 15 до 35 лет. Поэтому была изучена частота генотипов в различных возрастных группах родственников больных. Исследованы группы родственников, в первую из которых вошли в основном родители probандов старше 40 лет, а во вторую - сиблинги probандов в возрасте до 35 лет. Частоты генотипов в этих двух группах родственников значимо не различались. Сравнение носителей разных генотипов в каждой из групп по наличию наследственной отягощенности показало, что в группе сиблингов с генотипом A2A2 пре-

валировали лица из семей с множественными случаями заболевания шизофренией, однако различия были выявлены лишь на уровне тенденции [9].

При изучении количественного выражения клинической симптоматики у больных с различными генотипами значимые различия были обнаружены только для шкалы позитивных симптомов при сравнении генотипа A1A1 с генотипом A2A2. У носителей генотипа A2A2 позитивные симптомы были выражены в наибольшей степени. Для субшкал негативной симптоматики и общих психопатологических симптомов была отмечена тенденция к увеличению баллов у носителей генотипа A2A2, однако различия статистически незначимыми.

В объединенной группе больных шизофренией и аффективным расстройством различия в выраженности симптомов у носителей разных генотипов достигали уровня значимости для всех субшкал: позитивной, негативной и шкалы общих психопатологических симптомов [10].

Частоты распределения аллелей в локусе Taq1A в контрольной группе были равны 0,28 для аллеля A1 и 0,72 для аллеля A2. Частоты генотипов составили A1A1 – 9,4, A1A2 – 38,5, A2A2 – 52,9, что соответствует их распределению в европейских популяциях. Значимые отличия от всех остальных групп по частоте генотипов получены только для родственников больных шизофренией. Эти отличия были связаны со значительным повышением доли гетерозигот. Отличия в частоте аллелей и генотипов в группе родственников больных шизофренией могут быть обусловлены тем, что в анализе были использованы многодетные семьи, все члены которых являлись гетерозиготами, и эта особенность могла оказывать влияние на презентативность выборки.



Следующим был исследован полиморфизм гена DRD2 в семьях, включающих в себя пары сиблиングов, конкордантных и дискордантных по этому заболеванию. В анализе были использованы сиблиngовые пары, которые формировались на материале выборки детей - как больных шизофренией, так и без признаков заболевания. Анализ сцепления проводили с использованием различных подходов, используемых для сиблиngовых пар: анализировали пары, идентичные по происхождению (identical by descent - IBD) и идентичные по состоянию (identical by state - IBS). Сравнивали наличие общих аллелей в каждом из локусов с ожидаемым на основании расчета популяционных частот значением. Значимых отличий не получено, однако обнаружена тенденция увеличения числа двух общих аллелей у конкордантных по шизофрении пар в локусе Taq1A. При анализе происхождения аллелей обнаружено, что в локусе Taq1A общие аллели значимо чаще встречаются у конкордантных пар, при этом существует тенденция более частой передачи материнского аллеля по сравнению с отцовским. Для дискордантных пар в обоих локусах не обнаружено значимых отличий ни в частоте встречаемости общих аллелей, ни в преимущественной передаче аллелей от одного из родителей. В настоящий момент рассчитаны частоты передачи каждого из аллелей от здоровых родителей к больному ребенку. Тест TDT показал, что передача аллеля 2 от родителей к больным детям была значимо более частой, чем аллеля 1 [11].

Таким образом, было обнаружено, что полиморфизм в локусе Taq1A гена DRD2 может играть определенную роль в этиологии шизофрении.

Наследование аллелей B1 и B2 было изучено с использованием тех же подходов, что и для локуса Taq1A. В исследовании Голимбет В.Е 2003 года были использованы образцы ДНК от 500 доноров. Из них были сформированы следующие группы: контрольная группа пациентов, которые имели диагноз шизофрения, группа пациентов с шизоаффективным психозом, с биполярным психозом и с депрессивными расстройствами. В группе здоровых доноров частота генотипов B1/B1, B1/B2 и B2/B2 составила 0,016, 0,25 и 0,73, соответственно. Частота аллеля B1 оказалась равной 0,14, а аллеля B2 – 0,86. В группе больных шизофренией 0,03 имели генотип B1/B1, B1/B2 – 0,28, генотип B2/B2 – 0,68. В выборке больных шизоаффективным психозом B1/B1 - 0,06, B1/B2 – 0,36, B2/B2 – 0,58. В группе больных с биполярными расстройствами генотипы B1/B1, B1/B2 и B2/B2 обнаружены с частотой 0,05, 0,36 и 0,58 , а у больных депрессией – 0,02, 0,26 и 0,71 соответственно. Частоты аллелей B1 и B2 в исследованных группах составили: 0,18, 0,82 у больных шизофренией и шизотипическим расстройством, 0,24, 0,76 в группе больных шизоаффективным психозом, 0,24, 0,76 у больных биполярными психозами и 0,15, 0,85 в группе больных депрессивными расстройствами. Уровни гетерозиготности были распределены следующим образом: 0,25 в контрольной группе, 0,29 у больных шизофренией, 0,36 в группе больных шизоаффективным психозом, 0,37 у больных с биполярными психозами и 0,26 у больных депрессией. При статистическом сравнении частот генотипов исследуемых групп с выборкой здоровых доноров выяснилось, что достоверно отличалась от нормы только группа больных, страдающих биполярным психозом. Причем различия связаны с увеличением доли гетерозигот. Для группы больных шизоаффективным психозом отличие от нормы оказалось недостоверным, но близким к статистически

значимому. При сравнении частот аллелей в исследованных группах достоверные отличия получены для больных биполярным психозом и для больных шизоаффективным психозом. Частоты как аллелей, так и генотипов в группах больных шизофренией и депрессией, оказались практически равны показателям в выборке здоровых доноров. При сравнении наличия общих аллелей в каждом из локусов с ожидаемым на основании расчета популяционных частот значением, значимых отличий не получено [12].

Частоты гаплотипов у больных шизофренией, здоровых доноров, пациентов с шизоаффективным психозом, биполярным психозом и с депрессивными расстройствами были представлены следующими вариантами: A1B1, A1B2, A2B1 и A2B2. При статистическом сравнении распределения частот гаплотипов в исследованных группах получено достоверное отличие от контроля группы больных биполярным психозом. Была также оценена передача гаплотипов в семьях с отягощением по шизофрении. Гаплотип A2B2 встречался в 72% случаев, гаплотип A1B1 – в 16% случаев, гаплотип A1B2 в 8,9% и гаплотип A2B1 – в 2,7%. При сравнении распределения частот гаплотипов, наследуемых от отца и матери, оказалось, что они значимо не различаются, хотя обнаружена тенденция к значимости этих различий [13].

Объединенные генотипы локусов Taq1A и Taq1B представлены девятью возможными вариантами. Сочетание генотипов A2/A2 и B1/B1 не выявлено. Шесть объединенных генотипов: A1/A1 - B1/B1, A1/A1 - B1/B2, A1/A2 - B1/B2, A2/A2 - B1/B2, A1/A2 - B2/B2 и A2/A2 - B1/B2 обнаружены как у здоровых доноров, так у больных шизофренией. При этом чаще других у больных шизофренией встречалось сочетание генотипов A2/A2 - B2/B2, его частота варьировала от 51 до 63%, а частота объединенных гетерозиготных по двум локусам генотипов (A1/A2 - B1/B2) составляла 21% в контроле и увеличивалась до 35% у больных биполярным аффективным расстройством [14].

Ниже приведены наиболее значимые варианты полиморфизмов в генах, ассоциированных с шизофренией:

- полиморфизм гена RELN у больных с шизофренией;
- полиморфизм гена 5-HT2A у больных шизофренией с ранним началом болезни;
- полиморфизм гена 5-HT2A в семьях с отягощением по шизофрении и заболеваниям шизофренического спектра;
- полиморфизм гена 5-HT2A у больных с аффективными расстройствами;
- полиморфный локус Taq1A у больных шизофренией;
- аллели локуса Taq1A DRD2 у больных шизофренией;
- полиморфный локус Taq1B DRD2;
- гаплотипы и объединенные генотипы локусов Taq1A и Taq1B;
- анализ сцепления шизофрении с маркерами хромосом 2 и 11.

Хромосомный регион 7q22, в котором располагается ген RELN, связан с развитием шизофрении. Была обнаружена ассоциация аллельных вариантов гена с показателями памяти, вербальной и визуальной рабочей памяти и исполнительных функций у членов нуклеарных семей больных шизофренией. Ассоциация рабочей памяти с одним из аллелей была впоследствии реплицирована.

Ген, кодирующий NMDAr-субъединицу NR2B, на мозговую деятельность которой влияет рилин в процессе возрастной смены конфигурации NMDA-рецептора, по совокупности генетических исследований является одним из наи-



более устойчивых кандидатов в число возможных генов риска шизофрении. Гены RELN и NR2B объединяют то, что оба имеют в своей структуре «Т-элемент» и оттого подвержены регуляции со стороны транскрипционного фактора TBR1.

Отключение транскрипционного фактора NPAS3, нарушение структуры схожего с ним по структуре белка NPAS1 приводит у нокаутных мышей к снижению уровня рилина. Механизм воздействия NPAS1 и NPAS3 на уровень рилина неизвестен. У мышей, нокаутных по связанным с шизофренией гену MTHFR, наблюдается снижение уровня рилина в мозжечке [15].

Шизофрения с ранней манифестацией (до 15 лет), встречающаяся в 5% случаев, характеризуется рядом признаков, указывающих на то, что роль генетического компонента в этиологии этой формы более значима, чем при шизофрении с более поздним началом [16]. Из числа пациентов с ранним началом шизофрении, которые являлись носителями генотипа A2A2, семейная отягощенность по шизофрении была выявлена в 52,9% случаев, а в аналогичной группе больных с более поздним началом шизофрении - у 21,1%. При оценке клинических симптомов было обнаружено, что по сумме баллов по субшкалам позитивной симптоматики и общих психопатологических симптомов шкалы PANSS больные с ранним началом шизофрении с генотипом A2A2 не отличались от больных с более поздним началом с тем же генотипом. Сумма баллов по шкале негативной симптоматики у больных с ранним началом заболевания была выше, чем у больных с более поздним его началом.

Обобщая множество теорий по генетике шизофрении, было замечено, что генетический анализ заболевания основан на такими проявлениями, как неполная пенетрантность, полигенность, эпистаз или взаимодействие генов.

В настоящее время существуют 4 основные генетические модели шизофрении:

- модель, предусматривающая наличие единственного (главного) гена, ответственного за возникновение заболевания;
- олигогенная модель, согласно которой за возникновение заболевания ответственны несколько основных генов;
- полигенная модель, в рамках которой рассматривают действие многих генов с небольшим эффектом;
- пороговая модель, согласно которой подтвержденность заболеванию - это невыявленная переменная, которая нормально распределена в популяции и проявляется в виде патологии только при достижении определенного количественного значения.

В соответствии с предложенными моделями применяют разные методические подходы для выявления генов предрасположения: параметрические — анализ сцепления и непараметрические — анализ ассоциаций [17]. Существует два научных направления, изучающих влияние генетических факторов на человека. Одно из них направлено на выявление количественного вклада влияния наследственности на возникновение заболевания, другое занимается поиском и выявлением генов, ответственных за возникновение психических расстройств. Другим методом исследования является выбор гена, нарушения в структуре которого предположительно могут вызвать развитие заболевания (такой ген называют «ген-кандидат»), и изучение того, насколько его полиморфизм связан с развитием исследуемого заболевания.

В настоящий момент ни один ученый или врач не может однозначно сказать, какой вклад вносят гены в развитие болезни конкретно у определенного человека. Очень осторожно нужно относиться к появляющимся время от времени сообщениям в средствах массовой информации, рассказывающим об открытии гена агрессивности, гена клептомании или же очередного гена шизофрении.

Также не существует и специфических чувствительных диагностических тестов определения возможного прогрессирования заболевания на уровне индивидуума. Исход и течение шизофрении могут быть предопределены генетическим полиморфизмом организма человека. Молекулярно-генетический анализ без изучения индивидуальных клинических характеристик больного, особенностей биологических, социальных и поведенческих факторов, теряют свою ценность.

Изучению было подвергнуто распределение частот генотипов отдельно у мужчин и женщин. Оказалось, что в группе мужчин, больных шизофренией, распределение генотипов значительно отличается от контрольной группы. При этом генотип DD и аллель D встречаются у них значительно чаще, чем генотип II и аллель I. У женщин, больных шизофренией, частоты аллелей и генотипов практически не отличались от контроля.

При сопоставлении частот генотипов в группах мужчин, больных шизофренией, с различной длительностью заболевания - до 15 лет и свыше 15 лет - была обнаружена тенденция к увеличению частоты генотипа DD и аллеля D в группе с большей длительностью заболевания. Обнаружение тенденции к увеличению частоты генотипа DD в группе мужчин с длительностью шизофрении более 15 лет также может быть связано с особенностями течения этого заболевания [18]. Следует отметить, что именно 15-летний период с начала манифестных проявлений шизофрении рассматривается как период реализации активности болезненного процесса, после этого срока течение шизофрении стабилизируется («хронифицируется»), а шизофренический дефект становится очевидным, если речь идет о малопрогредиентном процессе. В этой связи важно отметить факт обнаружения повышенного уровня ACE в спинномозговой жидкости хронических больных шизофренией [19]. Поскольку ген ACE, по всей вероятности, является геном с небольшим влиянием, он может выполнять роль модифицирующего фактора, причем не только при шизофрении, но и при других мультифакториальных заболеваниях.

Анализ сцепления шизофрении с маркерами хромосом 2 и 11 был проведен на материале 8 семей с отягощением по шизофрении. При гибридизации с маркером YNH24 было обнаружено, соответственно, 11 аллелей (размер фрагментов ДНК от 2,7 до 9,0 т.п.н.). Маркеру YNH24 соответствует 78 возможных генотипов: из них 23 были обнаружены при анализе полиморфизма, распределение их в выборке было случайным. Во всех изученных семьях родители являлись гетерозиготами по аллелям маркера YNH24. Данные по распределению аллелей в семьях были проанализированы для обнаружения сцепления между аллелями маркера и геном предрасположения к шизофрении методом сибсовых пар. Не было выявлено связи ни одного из обнаруженных аллелей или генотипов с заболеванием [20].

При гибридизации ДНК пробандов и членов их семей с маркером H-ras было выявлено 5 аллелей, размер которых составлял, соответственно, 2,4; 2,6; 2,9; 3,7; 4,0 тысяч



пар нуклеотидов (т.п.н.). Анализ генотипов показал, что из 15 возможных генотипов, образуемых аллелями маркера H-ras, было представлено 9, из них наиболее часто (60% случаев) встречаются генотипы, которым соответствует сочетание аллелей 2/5, 1/2, 2/2. Во всех изученных семьях родители являлись гетерозиготами по аллелям использованного маркера. Статистически значимый результат на 5%-м уровне значимости, указывающий на наличие сцепления, был получен для аллеля 2 (2,6 т.п.н.) маркера H-ras. Для всех остальных изучаемых 6 аллелей этого маркера сцепление не обнаружено. Положительные результаты, полученные с использованием маркера H-ras, указывают на возможность дальнейшего использования этого маркера для изучения сцепления с геном предрасположения к шизофрении. С другой стороны, возможно, что положительный результат в тесте на сцепление только для одного аллеля использованного маркера отражает существование лишь ассоциации этого маркера с заболеванием [21].

Подводя итоги вышесказанному, можно сделать обобщающие заключения. Обнаружена убедительная связь полиморфных вариантов гена 5-HTR2A и гена DRD2 с клинической гетерогенностью шизофрении и заболеваниями шизофренического спектра. Установлено, что генотип A2A2 в случае гена 5-HTR2A и генотип A2A2 для гена DRD2, а также их сочетание значимо чаще встречаются у больных с хронической формой течения шизофрении, для которой характерны значительная степень выраженности негативной симптоматики, ранее начало и наследственная отягощенность по шизофрении.

Установлено возрастание относительного риска воз-

никновения шизофрении разной степени тяжести при наличии генотипа A2A2 5-HTR2A по сравнению с генотипом A1A1.

Генотип A2A2 5-HTR2A связан с проявлением определенной совокупности психологических признаков у больных эндогенными психозами и сужением диапазона эмоциональных реакций у пациентов с аффективными расстройствами.

Ассоциация полиморфизма в локусе Taq1 гена DRD2 касается только продолжительно текущих форм шизофрении, характеризующихся выраженной позитивной и негативной симптоматикой. Частота генотипа Taq1 A2A2 выше в группах больных с длительностью заболевания более 20 лет.

Показано, что в семьях, отягощенных шизофренией или заболеваниями шизофренического спектра, аллель A2 Taq1 гена DRD2 достоверно чаще передается больному ребенку по сравнению с аллелем A1.

Обнаружена ассоциация генотипа DD и аллеля D гена анготензинпревращающего фермента с шизофренией у мужчин. При этом наблюдалась тенденция к увеличению частоты этого генотипа DD у больных с длительностью шизофрении более 15 лет.

Частота генотипа A2A2 5-HTR2A выше в группе больных с ранним (до 15 лет) началом шизофрении по сравнению с группой больных с более поздним началом заболевания. Частота генотипа A2A2 5-HTR2A связана с длительностью болезни, значимо возрастая в группе больных, страдающих шизофренией более 15 лет.

Кроме того, обнаружена связь генотипа A2A2 5-HTR2A с семейной формой шизофрении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stephen V. Faraone, Levi Taylor and Ming T. Tsuang (2002) The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus. *Exp. Rev. Mol. Med.* 23 May, URL: <http://www.expertreviews.org/02004751h.htm> (Дата обращения: 30.11.2013)
2. Mental disorders and genetics: bridging the gap between research and society // U.S. Congress, Office of Technology Assessment. - Washington, DC: U.S. Government Printing Office. - 2004.
3. Голимбет, В.Е. Вариации числа копий в геноме — новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs/ В.Е. Голимбет, Е.В. Корень // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - № 1. - С. 107-109.
4. Орлова, В.А. Особенности мнестической деятельности у больных шизофренией и их родственников первой степени родства / В.А. Орлова, Н.К. Корсакова, Т.Д. Савина, Н.П. Щербакова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008.-N 10.-C.55-60.
5. Голимбет, В.Е. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом / В.Е. Голимбет, Г.И. Коровайцева, В.Б. Вильянов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2010. - № 2. - С. 66-69.
6. Колмакова, Т.С. Молекулярно-генетические основы формирования шизофрении и алкогольной зависимости как коморбидных состояний / Т.С. Колмакова, Н.А. Григорян // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 3.
7. Dubertret, C. The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia / C. Dubertret, L. Gouya, N. Hanoun et al. // Schizophr Res. – 2011. – Vol. 67 (1). – P. 75-85.
8. Алфимова, М.В. Анализ ассоциаций между полиморфизмом генов 5-HTT, S-HTR2A и GABRA6 и личностными чертами, связанными со здоровьем / М.В. Алфимова, Г.И. Коровайцева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2010. - № 4. - С. 418-420.
9. Алфимова, М.В. Генетический анализ неврологических симптомов в семьях больных шизофренией / М.В. Алфимова, Г.Л. Ляшенко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - № 1. - С. 49-52.
10. Maziade, M. A search for specific and common susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a linkage study in 13 target chromosomes / M. Maziade, M.A. Roy, E. Rouillard et al. // Mol. Psychiatry. – 2011. – Vol. 6. –P. 684-693.
11. Алфимова, М.В. Ассоциация генов COMT и DRD2 со способностью больных шизофренией к пониманию психического состояния других людей / М.В. Алфимова, Е.В. Аксенова, и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - № 8. - С. 50-56.
12. Соколов, А.В.Связь полиморфизма гена синаптосомного белка (SNAP-25) с вербальной памятью у больных с эндогенными психозами и психически здоровых людей /А.В. Соколов, М.В. Алфимова, В.Е. Голимбет, В.Г. Каледа и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2009.- N 1.-С.59-63.
13. Levinson, D.F. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p and 13q / D.F. Levinson, P. Holmans, R.E. Straub et al. // Schizophrenia Linkage Collaborative Group III. Am J Hum Genet. – 2012. – Vol. 67. - P. 652-663.
14. Golimbet, V.E. Analysis of the linkage of the TAQ1A and TAQ1B loci of the dopamine D2 receptor gene with schizophrenia in patients and their siblings / V.E. Golimbet, V.V. Nosikov, V.A. Orlova andr. // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2003. – Vol. 33(3). – P. 223-225.



15. Hossein, S.F. Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease - Springer. - 2008. - С. 444.
16. Ханько, Л.В. Психологическая адаптация к болезни женщин с первыми приступами шизофрении / Л.В.Ханько, Т.Н. Кондюкова // Вестник психотерапии. - 2012. - № 44. - С. 41-57.
17. Голимбет, В.Е. Генетика шизофрении / В.Е.Голимбет// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. - № 3. - С. 58-67.
18. Голимбет, В.Е. Инсерционно-делециональный полиморфизм гена ангиотензин-1 превращающего фермента у больных эндогенными психозами / В.Е. Голимбет,Т.В. Андреева, Л.И. Абрамова, В.Г.Каледа// Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2005. -Т. 105.- № 1. -С. 70-73 .
19. Wahlbeck, K. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia / K. Wahlbeck, M. Cheine, M. Essali // Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD000059.
20. Kishida, T. PCR amplification of D2S44 (YNH24) alleles /T. Kishida, Y. Tamaki, K.Kuroki, M. Fukuda, W. Wang// Department of Forensic Medicine. - 2011. - Vol. 49(5). - P. 299-303.
21. Ивлиева, Н.Ю.Участие мезокортико-лимбической-до-фаминергической системы в адаптивном поведении / Н.Ю. Ивлиева // Журнал высшей нервной деятельности им.И.П.Павлова.-2010.-N 3.-C.259-278.

ПОСТУПИЛА 08.12.2013

УДК 615.03

**И.В. Кладова<sup>1,2</sup>, В.Н. Кивва<sup>1</sup>, А.В. Хрипун<sup>1,2</sup>, И.В. Черникова<sup>1</sup>, Н.Б. Страхова<sup>3</sup>,  
Н.В. Антипова<sup>3</sup>, Т.П. Белобородова<sup>3</sup>, И.Ю. Воробьев<sup>1</sup>**

## **НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА: ВОЗМОЖНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И РЕАЛЬНОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 344022, г. Ростов на Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

<sup>2</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»  
Россия, 344085, г. Ростов на Дону, ул. Благодатная, 170

<sup>3</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница №2»  
Россия, 344023, г. Ростов на Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33

В обзоре представлен анализ экспериментальных и клинических исследований, посвященных нейропротективным свойствам эритропоэтина. Высказано предположение о возможном участии дефицита эритропоэтина в развитии церебральных расстройств у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Обоснована возможность клинического использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина с целью церебропротекции, представлены основные, известные в настоящее время механизмы реализации его нейропротективного потенциала, не связанные с эритропоэтической активностью. Подчеркнута необходимость раннего преддиализного мониторинга функций центральной нервной системы у нефрологических больных с целью своевременной фармакотерапевтической коррекции выявленных нарушений. Обозначены перспективные терапевтические направления использования эритропоэтина у пациентов с хронической почечной недостаточностью, в частности, целесообразность раннего назначения субэритропоэтических доз препарата с целью профилактики церебральных нарушений.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, головной мозг, нейропротекция.