

Биологические основы психических расстройств и зависимостей

ID: 2015-02-1212-A-4464

Оригинальная статья

Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б.

Поиск ассоциации между полиморфизмом T102C гена 5-HTR2A и риском развития параноидной шизофрении

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Резюме

Было проведено исследование полиморфизма T102C гена рецептора серотонина типа 2A (5-HTR2A) у 207 больных параноидной шизофренией и 96 соматически и психически здоровых лиц контрольной группы, проживающих на территории Саратовской области (Россия).

Ключевые слова: параноидная шизофрения, ген рецептора серотонина 2A

Введение

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 [1, 3, 7, 8]. В их числе ген рецептора серотонина 5HTR2A [2]. 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.

Цель: поиск ассоциации между полиморфизмом T102C гена рецептора серотонина 5HTR2A и риском развития параноидной шизофрении.

Материал и методы

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. У 140 пациентов манифестация эндогенного психоза приходилась на возраст до 17 лет включительно (68 женщин, 72 мужчин), у 67 пациентов шизофрения манифестировала в возрасте от 18 лет и старше (29 женщин, 38 мужчин). 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 в качестве маркера использовали полиморфизм T102C (аллели T и C) для гена 5-HTR2A. 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 ($\phi^*_{эмп}$).

Результаты

В результате анализа аллельных частот полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у больных параноидной шизофренией по сравнению с психически здоровыми людьми существенных различий встречаемости аллелей не отмечалось (табл. 1). Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди-Вейнберга. Не было также найдено ассоциации между изучаемыми генетическими вариантами и параноидной шизофренией (табл. 2).

На следующем этапе нашего исследования была предпринята попытка выявить связь полиморфизма T102C гена 5-HTR2A с параноидной шизофренией в однородных по полу выборках больных и здоровых лиц.

В таблице 3 представлены результаты анализа аллельных частот для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у страдающих параноидной шизофренией женщин по сравнению с психически здоровыми женщинами. Каких-либо значимых различий встречаемости аллелей не отмечалось. При сопоставлении женских выборок больных параноидной шизофренией и здоровых для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A была обнаружена слабая ассоциация ($\phi^*_{эмп} = 2.1$; $p < 0,05$) с наличием параноидной шизофрении, обусловленная более высокой частотой встречаемости гомозигот TT у больных по сравнению со здоровыми женщинами (табл. 4).

Таблица 1. Частота аллелей для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у больных параноидной шизофренией (n=207) и в контрольной группе здоровых лиц (n=96)

Ген Аллели	5-HTR2A	
	С	Т
Больные	263 (63,5%)	151 (36,5%)
Здоровые	124 (64,5%)	68 (35,5%)

Примечание: Приведено число носителей; в скобках – частота генотипа.

Таблица 2. Частота генотипов для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у больных параноидной шизофренией (n=207) и в контрольной группе здоровых лиц (n=96)

Ген Генотип	5-HTR2A		
	ТТ	ТС	СС
Больные	17,0% (35)	40,5% (84)	42,5% (88)
Здоровые	9,4% (9)	52,1% (50)	38,5% (37)

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

Таблица 3. Частота аллелей для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у страдающих параноидной шизофренией женщин (n=97) и в контрольной группе здоровых женщин (n=53)

Ген Аллели	5-HTR2A	
	С	Т
Больные женщины	119 (61,3%)	75 (38,7%)
Здоровые женщины	68 (64,2%)	38 (35,8%)

Примечание: Приведено число носителей; в скобках – частота генотипа.

Таблица 4. Частота генотипов для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у страдающих параноидной шизофренией женщин (n=97) и в контрольной группе здоровых женщин (n=53)

Ген Генотип	5-HTR2A		
	ТТ	ТС	СС
Больные женщины	19,6%* (19)	38,1% (37)	42,3% (41)
Здоровые женщины	9,4%*(5)	52,8% (28)	37,8% (20)

Примечание: Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей; * - различия по частоте генотипа ТТ по сравнению с объединенными генотипами ТС и СС значимы между больными и здоровыми ($\phi^*_{эмл} = 2.1; p < 0,05$).

При сравнении частоты аллелей и генотипов для полиморфизма T102C гена 5-HTR2A у страдающих параноидной шизофренией мужчин по сравнению с психически здоровыми мужчинами каких-либо значимых различий встречаемости аллелей и генотипов выявлено не было.

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

Обсуждение

Отсутствие связи не всегда указывает на то, что ген не ассоциирован с психическим заболеванием. Ранее проведенные 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. 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]. Полученные результаты подтверждают мнение 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.

Заключение

В ходе проведенного исследования в женской выборке больных параноидной шизофренией была выявлена более частая встречаемость генотипа ТТ для полиморфизма T102C гена рецептора серотонина 2A (5-HTR2A) в сравнении со здоровыми женщинами. Возможно, полиморфизм T102C гена 5-HTR2A связан с риском развития параноидной шизофрении у женщин.

Литература

1. Голимбет В.Е., Аксенова М.Г., Абрамова Л.И. и др. Ассоциация аллельного полиморфизма дофаминового рецептора DRD2 с психическими заболеваниями шизофренического спектра и аффективными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии* 1998; 98(12): 32-35.
2. Голимбет В.Е., Манандян К.К., Абрамова Л.И. и др. Ассоциация аллельного полиморфизма серотонинового рецептора с шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии* 2000; 100(2): 36-39.
3. Голимбет В.Е., Каледа В.Г., Алфимова М.В. и др. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии* 2007; 107(8): 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): 125-132.
5. Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58(1): 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): 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): 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(2): 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): 1113-1123.