

## Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания

Бойко А.С., Пожидаев И.В., Падерина О.З., Семке А.В.

НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск

**Резюме.** Было проведено генотипирование 28 полиморфизмов 5 генов дофаминовых рецепторов и 12 полиморфизмов гена дофаминового транспортера у 475 больных шизофренией и 135 здоровых лиц. Выявлены ассоциации нескольких полиморфизмов генов *DRD2*, *DRD3* и *SLC6A3* с ведущей симптоматикой и поздним дебютом шизофрении.

**Ключевые слова:** дофамин, шизофрения, полиморфизмы генов, ведущая симптоматика, возраст манифестации.

### Genes of dopamine receptors and transporter in patients with schizophrenia: associations with the clinical characteristics of the disorder

Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Paderina O.Z., Semke A.V.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

**Summary.** Genotyping of 28 polymorphisms of 5 dopamine receptor genes and 12 polymorphisms of dopamine transporter gene was performed in 475 schizophrenia patients and 135 healthy individuals. Associations of several polymorphisms of the *DRD2*, *DRD3* and *SLC6A3* genes were identified with leading symptoms and late debut of schizophrenia.

**Keywords:** dopamine, schizophrenia, gene polymorphisms, leading symptoms, age of manifestation.

Дофаминовая гипотеза является одной из распространенных и долговременных теорий патогенеза шизофрении [1]. Изначально она была основана на косвенных доказательствах, и было неясно, какую роль дофамин играет при манифестации заболевания [2, 3]. Однако последние исследования обнаружили повышенный стриарный синтез дофамина и увеличение его высвобождения в ответ на стресс при шизофрении [5]. Кроме того, стриарные изменения дофамина модулируют функции коры в ходе выполнения заданий на исследование познавательных функций [4].

Целью исследования является проведение генотипирования полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией и здоровых лиц, а так же выявление их ассоциаций с клиническими характеристиками.

Было проведено комплексное клинико-генетическое обследование 475 больных шизофренией (F20) и 135 здоровых лиц. Исследование проводилось согласно протоколу, утвержденному биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Группа контроля стандартизирована по полу и возрасту по отношению к основной группе. Все исследуемые лица русской национальности и проживают в Сибирском регионе. Для оценки позитивной, негативной, обсессивно-патологической симптоматики использовались стандартная международная шкала PANSS (Kay, S. R., 1987) и шкала общего клинического впечатления CGI (GuyEd. W., 1986).

Генотипирование по 28 полиморфизмам 5 генов *DRD1* (rs4532, rs936461), *DRD2* (rs6275, rs1801028, rs4245147, rs134655, rs6277, rs1076560, rs2283265, rs179997, rs6279, rs1076562, rs2734842), *DRD2/ANKK1* (rs2734849), *DRD3* (rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771, rs6280, rs1587756), *DRD4* (rs3758653, rs11246226) и 12 полиморфизмам гена *SLC6A3* (rs3756450, rs2550956, rs6347, rs2617605, rs3863145, rs250686, rs464049, rs4975646, rs1048953, rs11133767, rs27048, rs40184) проводилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus и QuantStudio (Applied Biosystems, США).

Расчеты проведены в программной среде R с помощью базовых функций и пакета SNPAssoc. Для проверки соответствия распределения частот генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга использовался модифицированный критерий «хи-квадрат». Сравнение частот генотипов и аллелей проводили с помощью критерия Фишера. Для оценки эффекта влияния полиморфизмов был рассчитан показатель «отношение шансов» (odds ratio, OR) и 95% доверительный интервал (confidence intervals, CIs). Критический уровень значимости составил 0,05.

При анализе данных на соответствие закону Харди-Вайнберга в результаты не вошли полиморфизмы rs4532 (ген *DRD1*), rs6275 (ген *DRD2*) и rs2550956, rs6347, rs11133767 (ген *SLC6A3*).

В результате исследования не было выявлено значимых различий у больных шизофрени-

ей и здоровых лиц. Для выявления ассоциаций с клиническими характеристиками пациенты были распределены на несколько групп. Основываясь на баллах по шкале PANSS, у больных с шизофренией была определена ведущая симптоматика: 64,7% пациентов с ведущей негативной симптоматикой, 26% с ведущей позитивной симптоматикой и у 9,3% ведущую симптоматику выделить не смогли. В группах пациентов с ведущей негативной и позитивной симптоматикой наблюдаются значимые различия в распределении генотипов полиморфизмов rs179997 гена DRD2 ( $\chi^2=14,23$ ,  $p<0,001$ ), rs324035 и rs167771 гена DRD3 ( $\chi^2=8,64$ ,  $p=0,01$ ;  $\chi^2=10,11$ ,  $p=0,006$ ) и rs1048953 гена SLC6A3 ( $\chi^2=8,79$ ,  $p=0,01$ ). Были выявлены predisponирующие эффекты генотипа AA rs324035 (OR=4,52, CI:1,3–15,76), генотипа GG rs167771 (OR=7,76, CI:1,54–39,04) и генотипа TT rs1048953 (OR=2,27, CI:1,2–4,31) относительно риска развития ведущей позитивной симптоматики. При этом носительство генотипа AA полиморфизма rs179997 повышает риск развития ведущей негативной симптоматики (OR=2,02, CI:1,22–3,35).

На основании возраста манифестации шизофрении исследуемая выборка была разделена на три

группы: у 76,5% пациентов шизофрения была диагностирована в возрасте от 18 до 45 лет; у 18,4% больных — до 18 лет, что можно обозначить как ранний возраст манифестации; у 5,1% — поздний возраст дебюта (старше 45 лет). Значимые различия были выявлены в распределении генотипов и аллелей полиморфизма rs179997 гена DRD2 ( $\chi^2=9,2$ ,  $p=0,01$ ;  $\chi^2=8,08$ ,  $p=0,004$ ), а также аллелей rs3863145 гена SLC6A3 ( $\chi^2=5,33$ ,  $p=0,02$ ) в группе пациентов с поздней манифестацией заболевания. Predisponирующий эффект относительного риска позднего дебюта шизофрении наблюдается у генотипа AA (OR=3,3, CI:1,42–7,66) и аллеля A (OR=2,63, CI:1,32–5,24) полиморфизма rs179997 и аллеля C полиморфизма rs3863145 (OR=3,69, CI:1,13–12,06).

Таким образом, были выявлены ассоциации полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов DRD2, DRD3 и дофаминового транспортера SLC6A3 с такими клиническими характеристиками шизофрении, как ведущая негативная и позитивная симптоматика и поздний возраст манифестации психического заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-315-20019.

#### Литература/References

1. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / Монография под редакцией Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. — Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017. 148 с. [Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye / Monografiya pod redakciyej N.A. Bohan, S.A. Ivanova. — Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN, 2017. 148 s. (In Russ.)]
2. Османова Д.З., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Пожидаев И.В., Фрейдин М.Б., Стегний В.Н., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Роль генов дофаминергической системы в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Психическое здоровье. 2018;16(5):25-27. [Osmanova D.Z., Boiko A.S., Fedorenko O.Yu., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Stegniiy V.N., Kornetov a E.G., Ivanova S.A. The role of the genes of the dopaminergic system in the development of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia. *Psichicheskoe zdorov'e*. 2018;16(5):25-27. (In Russ.)]
3. Golimbet VE, Alfimova MV, Lezheiko TV, Kondratiev NV, Garakh ZV, Strelets VB, Shmukler AB, Gurovich IY, Zaytseva Y. The dopamine receptor D2 C957T polymorphism modulates early components of event-related potentials in visual word recognition task. *Neuropsychobiology*. 2018;76(3):143-150. doi: 10.1159/000489712
4. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81(1):9-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014
5. Ivanova SA, Alifirova VM, Zhukova IA, Boiko AS, Fedorenko OY, Zhukova NG, Bokhan NA. The association of the DRD3 gene with Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(5):71-74. doi: 10.17116/jnev-20161165171-74

#### Сведения об авторах

**Бойко Анастасия Сергеевна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, председатель Томского регионального отделения СМУ РОП. E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

**Пожидаев Иван Вячеславович** — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: craig1408@yandex.ru

**Падерина Диана Закировна** — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: osmanovadiana@mail.ru

**Семке Аркадий Валентинович** — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: asemke@mail.ru