

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ УБИЙСТВО

В.А. Солдаткин, Т.П. Шкурат, А.С. Бобков, Е.В. Машкина, А.В. Третьяков

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Южный федеральный университет,  
Новочеркасский филиал ГБУ Ростовской области  
«Психоневрологический диспансер»*

На сегодняшний день не определены те генетические особенности больных шизофренией, которые задействованы в формировании насильственного поведения, как не определен и механизм их реализации [6]. В то же время, ряд исследований [1, 3, 10, 11, 32] показывает, что распространенность особо тяжелых насильственных действий, в том числе и убийств, среди больных шизофренией выше, чем у здоровых. Риск совершения убийства больными шизофренией на порядок выше, чем в общей популяции, а распространенность больных шизофренией в выборке убийц может достигать от 6 до 20% [1, 14, 23, 24, 36].

Нейробиологические изменения при шизофрении, хотя и не изучены до конца, дают основания предполагать вовлеченность определенных транзиттерных систем, в частности – катехоламиновой [28]. Приобрела широкую научную поддержку дофаминовая гипотеза [13], предполагающая дисбаланс между субкортикальной и кортикальной дофаминергической системой.

Учитывая высокую распространенность насильственного поведения среди больных шизофренией, понятно желание исследователей выявить какие-либо общие нейробиологические основы агрессивного поведения и процессуального расстройства. Попытки провести анализ на различных уровнях функционирования организма при этом неизбежно сталкиваются с проблемой отсутствия прямых корреляций [22]. Насильственные действия при шизофрении достаточно четко коррелируют с психопатологическими симптомами, такими как бред и галлюцинации, коморбидной химической зависимостью, неблагоприятным социальным окружением [11, 32]. Однако, попытка сопоставления психопатологических и параклинических дефиниций приводит исследователей к неоднозначным результатам [30, 33]. Возможным способом преодоления подобного рода противоречий может стать уточнение дефиниций агрессивности, например: «убийство», «агрессивное

поведение в анамнезе», «насильственное поведение», «агрессивное реагирование» [15, 17, 19, 21, 34, 40].

Объяснить фенотипическую изменчивость может гипотеза генотип-средового взаимодействия [29], в рамках которой предполагается, что генетическая предрасположенность проявляется в зависимости от условий развития индивидуума. При проведении исследований в группах усыновленных детей и их родителей (воспитывающих и генетических), было выявлено, что совпадение биологического и средового риска, то есть генотип-средовое взаимодействие, является значимым фактором индивидуальных различий по невротизму, агрессивности, асоциальному поведению, ряду эмоциональных расстройств [6, 7]. Однако, в подобного рода исследованиях вариативность генотипа не измеряется, а оценивается по косвенным признакам (степени родства). Более точным методом исследования генотип-средового взаимодействия является молекулярно-генетическое исследование, определяющее опосредованное влияние генетического полиморфизма на формирование психологического признака.

Главные пути распада катехоламинов – окислительное дезаминирование под действием моноаминоксидазы (МАО) и метилирование под действием катехол-О-метилтрансферазы. Активность обоих ферментов кодируется соответствующими генами – МАОА и COMT. Исследование их полиморфизма положено в основу данной работы.

Установлено, что не существует ковариации между активностью гена МАОА и условиями развития в семье, в противном случае, можно было бы считать, что матери-носители аллельного варианта гена ответственны за создание благоприятных или неблагоприятных условий в семье [8]. При ухудшении условий развития вероятность совершения «насильственных действий» повышается, причем значительно больше у носителей низкоактивных аллелей [8]. Подобная ассоциированность неоднократно подтверждалась

и в других, менее продолжительных исследованиях [9, 12, 25, 27, 37]. Результаты, полученные в исследовании ассоциации генотипа по гену COMT с особенностями поведения [8], воспроизводились не во всех научных работах [16, 18, 31]. Возможно, результаты исследований, в которых не воспроизводилась ассоциация низкоактивного варианта гена MAOA с «агрессивностью», обусловлены применением различных дефиниций сравнения, о чем говорилось ранее. Свой вклад в противоречивость результатов может вносить нерепрезентативность и небольшой размер выборок испытуемых, переживших травмирующие события, что не позволяет оценить генотип-средовое взаимодействие.

Актуальность исследования обусловлена высокой значимостью проблемы агрессии больных шизофренией. Определение «источников повышенной опасности» больных шизофренией не только открывает перспективы в возможной профилактике особо опасного поведения, но может расширить прогностический инструментарий, полезный в определении данной опасности, раскрыть фундаментальные процессы генетического контроля психической деятельности, что найдет свое применение и в практической, повседневной деятельности врача-психиатра по предупреждению насилия со стороны больных шизофренией, их методически обоснованному лечению и предупреждению повторных особо опасных деяний.

**Цель** исследования: анализ ассоциации полиморфизма генов COMT и MAOA с гомицидным поведением больных шизофренией.

**Задачи** исследования:

1. Определить особенности генотипов по полиморфизмам генов COMT и MAOA у больных шизофренией, совершивших убийство.
2. Оценить влияние преморбидных личностных черт на формирование гомицидного поведения больных шизофренией, в ассоциации с генотипом по полиморфизмам генов COMT и MAOA.

### Материалы и методы

В исследование были включены больные средне-прогредиентной (приступообразно-прогредиентной и непрерывной) шизофренией, согласившиеся на проведение диагностических манипуляций, а также здоровые люди в качестве контрольной группы. Подгруппа больных шизофренией, совершивших убийство (основная группа 1 – ОГ1), состояла из 9 мужчин с непрерывным (4 чел.) и шубообразным (5 чел.) типом течения заболевания, в возрасте от 32 до 61 года, находящихся на принудительном лечении. Подгруппа больных шизофренией, не имевших в анамнезе указаний на насильственное поведение (основная группа 2 – ОГ2), сформирована из мужчин возрастом от 17 до 52 лет с непрерывным (3 чел.) и шубообразным (8 чел.) типом течения расстройства. Контрольная группа (КГ) состояла из 10 чело-

век мужского пола, не страдающих на период исследования психическими расстройствами и не совершавших убийства.

При обследовании больных ОГ1 и ОГ2 в разработанную исследовательскую карту вносились данные о возрасте, наследственной отягощенности, преморбидной акцентуации, диагнозе, основные позитивные и негативные симптомы заболевания, выделенные для исследования на основе PANSS. Карта кодировалась индивидуальным номером, который также наносился на пробирку для забора крови.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на оборудовании центра коллективного пользования Южного федерального университета «Высокие технологии». Из полученной цельной крови с использованием высокоскоростной центрифуги для микрообъемов и реагента «ДНК-Экспресс-Кровь» (Литех, Россия) выделяли ДНК из лейкоцитов обследуемых. На следующем этапе проводили аллель-специфичную реакцию амплификации для выделенной ДНК. Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле.

В дальнейшем статистический анализ и обработка данных осуществлялась с помощью критерия  $\chi^2$ , частоты аллелей определяли по закону Харди-Вайнберга, для анализа комбинаций аллелей использовали ранговый анализ.

### Результаты и их обсуждение

В группе ОГ1 частота аллели с 3-мя повторами промотора в гене MAOA, то есть с низкоактивным синтезом фермента, составила 0,5, соответственно с 4-мя повторами (высокоактивный продукт синтеза) – тоже 0,5 (табл. 1). Это означает, что у половины обследованных больных шизофренией, совершивших убийство, деградация моноаминов затруднена, по крайней мере, при участии моноаминоксидазы типа А. Эти больные склонны к накоплению, в частности, дофамина. Группа ОГ2 показала сопоставимые результаты: частота аллели 3 составила 0,45, а аллели 4 – 0,55. Разницу в 5% принято считать несущественной, поэтому можно прийти к заключению, что группы ОГ1 и ОГ2 между собой неразличимы по данному параметру. Возможно, что различия не найдены в связи с малой выборкой группы.

Таблица 1

Частоты аллелей гена MAOA

Частотное распределение аллелей гена MAOA	Группа ОГ1	Группа ОГ2	Группа КГ
Аллель 2 повтора	0	0	0
Аллель 3 повтора	0,5	0,45	0,25
Аллель 3,5 повтора	0	0	0
Аллель 4 повтора	0,5	0,55	0,75
Аллель 5 повторов	0	0	0

Для того, чтобы уверенно снять это предположение, следует увеличить количество обследуемых в каждой группе до 52 человек, если учесть мощность исследования на уровне 80%, а уровень значимости – 5%, причем обе группы должны содержать строго одинаковое число обследуемых; выполнению этой задачи будет посвящена наша последующая работа.

Здоровые мужчины КГ имели соотношение низкоактивного варианта гена MAOA к высокоактивному – 0,25:0,75. Редкие формы мутаций, такие как 2; 3,5 и 5 повторов промотора не были найдены ни в одной группе. В целом полученные результаты согласуются с литературными данными [35]. Действительно, преобладание в целом у больных шизофренией низкоактивного гена MAOA указывает на вовлеченность дофаминовой системы в формирование расстройства. При этом между собой подгруппы больных, совершивших и не совершивших убийство, не различимы. Отсутствие статистически значимых различий между указанными группами подтверждает выводы [8] о том, что не сам по себе мутантный аллель формирует насильственное поведение.

В отношении полиморфизма гена COMT следует отметить следующее: значимых различий между группами сравнения не выявлено. Это может быть связано с небольшой выборкой, и так же, как и в ситуации с геном MAOA, возникает необходимость расширения групп до 52 человек.

В четырех из десяти опубликованных исследований [2] полиморфизма Met158Val гена COMT была обнаружена ассоциация с насильственными формами попыток суицида у больных шизофренией, при этом не рассматривалась их гетероагрессия. Соответственно, в нашем исследовании ожидался тренд на максимум частоты гомозигот Met158 COMT (самый низкоактивный вариант катехол-О-метилтрансферазы из трех возможных) среди больных шизофренией, совершивших убийство. Оказалось, что группа ОГ1 ни по частотам генотипов, ни по частотам аллели Met158 не отличается от группы ОГ2, и сами подгруппы не различимы с контрольной группой. Решено было объединить группы ОГ1 и ОГ2, но даже после «искусственного» увеличения выборки (n=21) ни частоты генотипов, ни частоты аллелей гена COMT не отличались от контроля. В общей группе больных шизофренией, в сравнении с контрольной группой,  $\chi^2$  для частот генотипов составил 0,42 при P=0,81, а  $\chi^2$  для частот аллелей – 0,2 при P=0,66. Частота аллели Met158 в выборке больных шизофренией оказалась равной 0,524 против 0,475 у здоровых лиц (табл. 2).

Отсутствие статистических различий в частоте регистрации полиморфного варианта гена COMT у больных шизофренией и здоровых лиц, выявленное в данном исследовании, указывает на низкую ассоциированность данного гена с убийствами и шизофренией.

Анализ генетического полиморфизма обоих путей деградации моноаминов показал, что между шестью вариантами генотипа (Met/Met, 3; Met/Val, 3; Val/Val, 3; Met/Met, 4; Met/Val, 4; Val/Val, 4) и вероятностью совершения больными шизофренией убийства статистически значимой корреляции нет. Анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмана при уровне значимости не более 5%, и для корреляции частоты варианта генотипа и частоты убийств, совершенных больными шизофренией из группы ОГ1, оказался равным 0,051, в связи с этим на данной выборке нельзя исключить справедливость нулевой гипотезы об отсутствии влияния генотипа на гомицидное поведение больных. Для группы ОГ2 р-оценка составила 0,4, что указывает на отсутствие протективного эффекта со стороны генотипа (активности путей деградации моноаминов) на поведение больных шизофренией.

В карту исследования нами был включен пункт «преморбидная акцентуация», который заполнялся психиатром-исследователем, исходя из клинического интервью больного и имеющейся медицинской документации. В выборке групп ОГ1 и ОГ2 были выявлены следующие основные преморбидные радикалы: эпилептоидный, гипертимный, неустойчивый, истероидный, психастенический, шизоидный, сензитивный. Проведен ранговый анализ корреляции между вариантом генотипа и вариантом акцентуации в группе ОГ1. Он не выявил корреляций между генотипом и отдельными радикалами преморбидной акцентуации у больного, возможно, из-за небольшого объема выборки. Объединив вместе частоты неустойчивой и шизоидной акцентуации (эти личностные радикалы наиболее часто встречались у больных группы ОГ1), удалось обнаружить значимую корреляцию. Коэффициент корреляции Спирмана составил R=0,83 (1>R>-1) с p=0,011 для частот неустойчивой и шизоидной акцентуации и вариантов генотипа.

Положительный и достаточно высокий коэффициент корреляции указывает на прямую положительную связь, а малая р-оценка на очень малую вероятность того, что был обнаружен эффект, которого на самом деле нет. Результат интересен тем, что прямой зависимости между генотипическим полиморфизмом и гомицидным поведением больных выяв-

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей по полиморфизму Met158Val гена COMT

Группа	Met158Met	Met158Val	Val158Val	Частота Met158
ОГ1+ОГ2	6 (28,6%)	10 (47,6%)	5 (23,8%)	0,524
КГ	4 (20%)	11 (55%)	5 (25%)	0,475

Таблица 3

**Частоты встречаемости симптомов групп ОГ1 и ОГ2**

Характеристика генотипа по генам, контролирующим распад моноаминов	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Н-генотип, группа ОГ1	0	0	0	1	0	3	1	4	3
В-генотип, группа ОГ1	2	2	0	1	1	3	0	5	5
Н-генотип, группа ОГ2	5	4	5	4	4	5	0	1	1
В-генотип, группа ОГ2	5	4	4	5	3	3	1	1	0

Примечания: номера столбцов – порядковые номера вышеперечисленных 9 симптомов, с оценкой более 2 баллов; В – высокоактивный генотип, Н – низкоактивный генотип.

лено не было, при этом между частотой неустойчивой и шизоидной акцентуаций и частотами встречаемости генотипов у больных шизофренией, совершивших убийство, была выявлена значимая корреляция ( $R=0,81$  при  $p=0,013$ ). Это значит, что генетическая вариативность, вероятно, если и влияет на гомицидное поведение, то косвенно – через названные типы преморбидной акцентуации. Установлено, что корреляция рангов выявляется в зоне высокоактивных генотипов, в частности, с 4 повторами в гене MAOA и генотипом Met158Val COMT. Вероятно, через влияние на психологические особенности личности указанный генотип влияет на формирование гомицидного поведения. По нашему мнению, характеристики деградации моноаминов вряд ли могут определить такие общие свойства, как преморбидный радикал, однако у шизоидной и неустойчивой акцентуации есть общие черты, которые, вероятно, могут быть следствием влияния генотипа. Например, отсутствие ориентации на мнение социума, некая исходная «асоциальность» у больных шизофренией может формироваться за счет, как ни парадоксально, достаточно высокой активности ферментов деградации моноаминов (медиаторов первой фазы стресса), что снижает ситуативную тревожность и, возможно, за счет этого, ухудшается прогноз последствий антисоциальных действий, что приводит к формированию менее значимого положения в мотивационной сфере личности норм и интересов общества.

Влияние генотипического разнообразия активности ферментов деградации дофамина, казалось бы, должно было отразиться на особенностях психопатологических расстройств больных шизофренией. В карту исследования были включены девять пунктов, описывающих актуальное психопатологическое состояние пациентов, оценивавшиеся от 1 до 5 баллов:

1) «эхо» мысли, вкладывание или отнятие мыслей, или открытость мыслей;

2) бред воздействия или влияния, отчетливо относящийся к движению тела или конечностей или к мыслям, действиям или ощущениям; бредовое восприятие;

3) галлюцинаторные «голоса», представляющие собой текущий комментарий поведения больного или обсуждение его между собой, или другие типы галлюцинаторных «голосов», исходящих из какой-либо части тела;

4) стойкие бредовые идеи другого рода, которые культурально неадекватны и совершенно невозможны по содержанию;

5) хронические галлюцинации любого вида, если они имеют место ежедневно на протяжении минимум одного месяца и сопровождаются бредом (который может быть нестойким и полуформленным) без отчетливого аффективного содержания;

6) неологизмы, перерывы в мышлении, приводящие к разорванности или несообразности в речи;

7) кататоническое поведение, такое как возбуждение, застывания или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор;

8) «негативные» симптомы, такие как выраженная апатия, речевое обеднение и сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций (должно быть очевидным, что они не обусловлены депрессией или нейролептической терапией);

9) выраженность ограничения коммуникации.

Частоты распределения выраженных симптомов (выше 2 баллов) представлены в табл. 3.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых различий между низкоактивным (3, Met/Met; 3, Met/Val; 3, Val/Val) и высокоактивным (4, Met/Met; 4, Met/Val; 4, Val/Val) генотипом в отношении влияния на ведущие психопатологические симптомы ни в группе ОГ1, ни в группе ОГ2.

У больных шизофренией, совершивших убийство, преобладают негативные психопатологические симптомы в общей картине болезни на момент исследования, а в группе ОГ2 – продуктивные симптомы. Данное расхождение может быть обусловлено не только различиями этих групп, но и методической ошибкой: отличной продолжительностью течения болезни у больных разных групп, иным соотношением больных с непрерывным и эпизодическим типом течения шизофрении, особенностями фармакологической терапии больных, находящихся на принудительном лечении (группа ОГ1), и больных из группы ОГ2. Перечень психопатологических феноменов сам по себе на протяжении болезни и в разные периоды обследования пациента является подвижным и относительно быстроизменяемым параметром, поэтому его сравнение с генотипом имеет в связи с этим некоторые трудности.

### Выводы

В настоящем исследовании не выявлено прямой связи между полиморфизмами генов MAOA и COMT и риском совершения убийства больным шизофренией. Обнаружена ассоциированность высокоактивных генотипов, и, в частности, генотипа 4 (MAOA),

Met/Val (COMT), с шизоидной и неустойчивой прерорбидной акцентуацией у больных, совершивших убийство; а у шизоидной и неустойчивой акцентуации выявлена корреляция с гомицидным поведением у больных шизофренией. Можно полагать, что высокоактивный генотип значимо влияет на формирование таких качеств личности, которые облегчают возможность совершения убийства. Этот результат показывает обоснованность сложившейся еще в середине

прошлого столетия концепции научного центра им. В.П.Сербского о многофакторном влиянии на формирование общественно опасных действий со значимостью триады факторов: синдром, личность, ситуация. Понимание неразрывного действия этих составляющих на поведение больных шизофренией дает ценную информацию о возможной опасности конкретного больного, что может способствовать превенции особо тяжких деяний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Т.Б., Шостакович Б.В. Агрессия и психическое здоровье / под ред. Т.Б. Дмитриевой и Б.В. Шостаковича. СПб., 2002. С. 349.
2. Тихолев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству // Экологическая генетика. 2007. Т. V, № 4. С. 22–43.
3. Buchanan A., Leese M.: Detention of people with dangerous severe personality disorders // *Lancet*. 2001. N 358. P. 1955–1959.
4. Buckholtz J., Callicott J., Kolachana B., Hariri A., Goldberg T., Genderson M. Genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13. P. 313–324.
5. Cadoret R., Yates W., Troughton E., Woodworth G., Stewart M. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. Vol. 52. P. 916–924.
6. Cadoret R., Yates W., Troughton E. Adoption study demonstrating two genetic pathways in drug abuse // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. Vol. 2. P. 42–45.
7. Carter J., Schulsinger F., Parnas J. A multivariate predictive model of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2002. Vol. 28. P. 649–682.
8. Caspi A., McClay J., Moffitt T., Mill J., Martin J., Craig I., Taylor A., Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. Vol. 297, N 5582. P. 851–854.
9. Ducci F., Enoch M., Hodgkinson C., Xu K., Catena M., Robin R., Goldman D. Interaction between a functional MAOA locus and childhood sexual abuse predicts alcoholism and antisocial personality disorder in adult women // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 13. P. 334–347.
10. Fazel S., Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1397–1403.
11. Fazel S., Grann M. The population impact of severe mental illness on violent crime // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1397–1403.
12. Foley D., Eaves L., Wormley B., Silberg J., Maes H., Kuhn J., Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase A genotype, and risk for conduct disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 738–744.
13. Guillin O., Abi-Dargham A., Laruelle M. Neurobiology of dopamine in schizophrenia // *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. Vol. 78. P. 1–39.
14. Haller R., Kempler G., Kocsis E., Madzler W., Prunlechner R. et al. Schizophrenie und Gewalttätigkeit Ergebnisse einer Gesamterhebung in einem österreichischen Bundesland. [Schizophrenia and violence: results of a survey in an Austrian county] // *Nervenarzt*. 2001. Vol. 72. P. 859–866.
15. Han D., Kee B., Min K. et al. Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients // *Neuroreport*. 2006. Vol. 17. P. 95–99.
16. Huang Y., Cate S., Battistuzzi C., Oquendo M., Brent D., Mann J. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. P. 1498–1505.
17. Kim Y., Kim J., Kim S., Lee D., Min S. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18. P. 820–825.
18. Kim-Cohen J., Caspi A., Taylor A., Williams B., Newcombe R., Craig I., Moffitt T. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis // *Molecular Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 903–913.
19. Kotler M., Barak P., Cohen H. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyl transferase (COMT) activity // *Am. J. Med. Genet.* Vol. 88. P. 628–633.
20. Lachman H., Nolan K., Mohr P., Saito T., Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 835–837.
21. Lachman H., Papolos D., Saito T., Yu Y., Szumlanski C., Weinshilboum M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenetics*. 1996. Vol. 6. P. 243–250.
22. Liou Y., Tsai S., Hong C., Wang Y., Lai I. Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan // *Neuropsychobiology*. 2001. Vol. 43. P. 11–14.
23. Modestin J., Ammann R. Mental disorders and criminality: male schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1996. Vol. 22. P. 69–82.
24. Nielssen O., Westmore B., Large M., Hayes R. Homicide during psychotic illness in New South Wales between 1993 and 2002 // *Med. J. Australia*. 2007. Vol. 186. P. 301–304.
25. Nilsson K., Sjöberg R., Damberg M., Leppert J., Öhrvik J., Alm P., Lindström L., Oreland L. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity // *Biological Psychiatry*. 2006. Vol. 59(2). P. 121–127.
26. O'Connor M., Foch T., Sherry T., Plomin R. A twin study of specific behavioral problems of socialization as viewed by parents // *J. Abnorm. Child Psychol.* 1980. Vol. 8. P. 189.
27. Reif A., Rosler M., Freitag C., Schneider M., Eujen A., Kissling C., Wenzler D., Jacob C., Retz-Junginger P., Thome J., Lesch K., Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: Serotonergic genes and adverse childhood environment // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32. P. 2375–2383.
28. Ross C., Margolis R., Reading S., Pletnikov M., Coyle J. Neurobiology of schizophrenia // *Neuron*. 2006. Vol. 52. P. 139–153.
29. Rutter M. Genes and Behavior. Nature-nature interplay explained. Oxford: Blackwell, 2006.
30. Šagud M., Mück-Šeler D., Mihaljević-Peješ A., Vuksan-Ćusa B., Živković M., Jakovljević M., Pivac N. Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia // *Psychiatria Danubina*. 2010. Vol. 22, N 2. P. 270–274.
31. Sjöberg R., Nilsson K., Wargelius H., Leppert J., Lindstrom L., Oreland L. Adolescent girls and criminal activity: Role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors // *Am. J. Med. Genetics. Part B: Neuropsychiatric genetics*. 2007. Vol. 144B, N 2. P. 159–164.
32. Soyka M., Graz C., Bottlender R., Dirschedl P., Schoech H. Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 94. P. 89–98.
33. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, N 5. P. 913–920.
34. Strous R., Bark N., Parsia S., Volavka J., Lachman H. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior // *Psychiatry Res.* 1997. Vol. 69. P. 71–77.
35. Taylor A., Kim-Cohen J. Meta-analysis of gene-environment interactions in developmental psychopathology // *Development and Psychopathology*. 2007. Vol. 19. P. 1029–1037.
36. Wallace C., Mullen P., Burgess P., Palmer S., Ruschena D. et al. Serious criminal offending and mental disorder // *Br. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 172. P. 477–484.
37. Weder N., Yang B., Douglas-Palumberi H., Massey J., Krystal J., Gelernter J., Kaufman J. MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: The changing impact of genotype at varying levels of trauma // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 65, N 5. P. 417–424.
38. Widom K., Brzustowicz L. MAOA and the "cycle of violence:" Childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 60, N 7. P. 684–689.
39. Young S., Smolen A., Hewitt J., Haberstick B., Stallings M., Corley R., Crowley T. Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: Failure to confirm in adolescent patients // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1019–1025.
40. Zammit S., Jones G., Jones S. et al. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* 2004. Vol. 128B. P. 19–20.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, СОВЕРШИВШИХ УБИЙСТВО

В.А. Солдаткин, Т.П. Шкурат, А.С. Бобков, Е.В. Машкина, А.В. Третьяков

Проблема понимания механизма особо опасных действий, совершаемых больными шизофренией, и формирования эффективной системы профилактики этих действий, далека от полного разрешения. Известно, что риск совершения убийства больными шизофренией на порядок выше, чем в общей популяции, а распространенность больных шизофренией в выборке убийц может достигать от 6 до 20%.

Нейробиологические изменения при шизофрении, хотя и не изучены до конца, дают основания предполагать вовлеченность определенных транзиттерных систем, в частности – катехоламиновой. Приобрела широкую научную поддержку дофаминовая гипотеза, предполагающая дисбаланс между субкортикальной и кортикальной дофаминэргической системой. Главные пути распада катехоламинов – окислительное дезаминирование под действием моноаминоксидазы (МАО) и метилирование под действием катехол-О-метилтрансферазы. Активность обоих ферментов кодируется соответствующими генами – МАОА и COMT. Исследование их полиморфизма положено в основу данной работы.

В исследовании были включены больные среднепрогредиентной шизофренией, согласившиеся на проведение диагностических манипуляций, а также здоровые люди в качестве контрольной группы. Подгруппа больных шизофренией, совершивших убийство, состояла

из 9 мужчин с непрерывным (4 чел.) и шубообразным (5 чел.) типом течения заболевания, в возрасте от 32 до 61 года, находящихся на принудительном лечении. Подгруппа больных шизофренией, не имевших в анамнезе указаний на насильственное поведение, сформирована из мужчин возрастом от 17 до 52 лет с непрерывным (3 чел.) и шубообразным (8 чел.) типом течения расстройства. Контрольная группа (КГ) состояла из 10 человек мужского пола, не страдающих на период исследования психическими расстройствами и не совершавших убийства.

В исследовании не выявлено прямой связи между полиморфизмами генов МАОА и COMT и риском совершения убийства больным шизофренией. Обнаружена ассоциированность высокоактивных генотипов, и, в частности, генотипа 4 (МАОА), Met/Val (COMT) с шизоидной и неустойчивой преморбидной акцентуациями у больных, совершивших убийство; а у шизоидной и неустойчивой акцентуации выявлена корреляция с гомицидным поведением у больных шизофренией. Можно полагать, что высокоактивный генотип значимо влияет на формирование таких качеств личности, которые облегчают возможность совершения убийства. Этот результат показывает обоснованность известной концепции «синдром–личность–ситуация».

**Ключевые слова:** шизофрения, убийства, ген МАОА, ген COMT.

## CLINICAL-GENETIC CORRELATIONS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WHO HAVE COMMITTED MURDER

V.A. Soldatkin, T.P. Shkurat, A.S. Bobkov, E.V. Mashkina, A.V. Tretyakov

The authors state that so far specialists lack clear understanding of the mechanism for committing serious offences by schizophrenic patients and that interferes with development of an effective prevention system. The authors claim that the risk of committing murder is much higher among schizophrenics than in general population, and the prevalence of schizophrenics in a sample of murderers may vary from 6% to 20%.

Neurobiological alterations in schizophrenia, though they are in the process of investigation, suggest a possible involvement of specific transmitter systems, e.g. the catecholamine system. The dopamine hypothesis suggests a disbalance between subcortical and cortical dopaminergic systems. There are two principle degradation mechanisms for catecholamines: either by deamination by monoamine oxidases (MAO) or by methylation by catechol-O-methyltransferases (COMT). The degree of activity of these enzymes is coded by genes MAOA and COMT. The authors report about their investigation of these genes polymorphism.

Material: Patients with medium-progressive schizophrenia who agreed to diagnostic procedures and healthy controls. One patient group consisted of

9 men who committed murder; with continuous (4 offenders) or episodic (5 offenders) course of the disease, aged from 32 to 61 years; all being treated in the forensic compulsory treatment system. Another group of schizophrenic patients – without a history of violent behaviours – consisted of men aged 17 to 52 years, with continuous (3 patients) or episodic (8 patients) course of the disease. The control group consisted of 10 men without mental disorders or a history of committing a murder.

Investigation did not show a direct connection between the polymorphism of genes MAOA and COMT and the risk of committing a murder by a schizophrenic patient. However, the authors found an association between highly active genotypes, specifically, 4 (MAOA), Met/Val (COMT) and schizoid or unstable premorbid accentuation in patients that committed a murder; and schizoid or unstable accentuation has a correlation with homicide behaviour in schizophrenic patients. One could expect that a highly active genotype significantly influences the development of personality traits that facilitate committing a murder. This result supports the well-known 'syndrome – personality – situation' concept.

**Key words:** schizophrenia, murders, MAOA gene, COMT gene.

**Солдаткин Виктор Александрович** – доктор медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФПК; e-mail: sva-rostov@mail.ru

**Шкурат Татьяна Павловна** – заведующая кафедрой генетики факультета биологических наук Южного федерального университета; e-mail: tshkurat@yandex.ru

**Бобков Алексей Семенович** – Новочеркасский филиал ГБУ Ростовской области «Психоневрологический диспансер», заведующий отделением, аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФПК ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: alexey1984bobkov@mail.ru

**Машкина Елена Владимировна** – доцент кафедры генетики факультета биологических наук Южного федерального университета; e-mail: lenmash@mail.ru

**Третьяков Андрей Владимирович** – Новочеркасский филиал ГБУ Ростовской области «Психоневрологический диспансер», заведующий отделением, старший лаборант кафедры психиатрии и наркологии ФПК ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: treandr@rambler.ru