

СОЧЕТАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ТИПА 2 (DRD2 -141C INS/DEL) И ПРОТЕИНКИНАЗЫ РКК2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) СНИЖАЕТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

А.О. Кибитов¹, А.А. Курылев^{2,3}, В.М. Бродянский¹, Н.А. Чупрова¹,
Д.В. Иващенко^{5,6}, Г.Ю. Сулимов¹, Б.В. Андреев^{2,4}

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

² СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»

³ ГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ

⁴ ГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

⁶ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

Популяционная частота шизофрении невелика и составляет около 1%, однако заболевание входит в число 25 лидирующих заболеваний в мире по уровню инвалидизации [15] и имеет значительные медицинские, социальные и экономические последствия [5, 11]. Средняя ежегодная сумма расходов развитых стран мира, связанных с шизофренией, составляет до 160 миллиардов долларов, причем значительная часть связана с неэффективностью назначаемой терапии [17]. Недостаточная или частичная эффективность может быть связана с избирательностью действия препаратов вследствие клинической и генетической гетерогенности заболевания [7, 15].

Параноидная шизофрения встречается наиболее часто, что делает актуальным изучение именно этого диагностического варианта заболевания. Так, в 2011 году в РФ было зарегистрировано 567 938 пациентов, страдающих шизофреническими расстройствами, из которых 88% имели диагноз параноидная шизофрения [10].

Исследования генетической основы шизофрении и генетического влияния на клинические проявления и симптомы заболевания вызывают значительный научный и практический интерес [36, 44]. Шизоф-

рения признана сложным, гетерогенным заболеванием или даже группой заболеваний с существенными нарушениями развития и функционирования головного мозга в результате многомерного взаимодействия генетических и средовых факторов [2, 36], а также различных вариантов такого взаимодействия [43]. Накапливается все больше данных о серьезных противоречиях между традиционными диагностическими системами, основанными на симптомах, и проявлениями генетической природы шизофрении [25, 43], что служит доказательством генетической, клинической, а, возможно, и этиопатогенетической неоднородности заболевания, но при этом существенно осложняет проведение генетических исследований.

Шизофрения относится к обширному классу болезней наследственного предрасположения мультифакториального характера и полигенной природы, вклад генетических факторов составляет до 80% [1, 44]. Считается, что генетический риск таких заболеваний может быть связан с генетическим полиморфизмом – наличием в геноме многообразных вариантов структуры генов. Если частота встречаемости полиморфизма повышена среди больных по срав-

нению со здоровыми, то такой полиморфизм считают генетическим маркером риска, а если частота встречаемости, напротив, снижена у пациентов, то такие полиморфизмы считают условно протективными генетическими маркерами.

Индивидуальный уровень генетического риска, как предполагается, может быть как результатом аддитивного (совместного, дополняющего) влияния частых генетических вариантов с небольшим эффектом, так и редких вариантов с более выраженным эффектом, а также совершенно новых генетических маркеров, обнаруженных при использовании высокопроизводительного секвенирования генома [15, 43]. Современные технологии глубокого сканирования генома дали новый импульс к развитию теоретических представлений о роли генетических факторов при шизофрении на новом уровне [3]. Важную роль в понимании генетического влияния представляет феномен межгенных взаимодействий и сложные процессы взаимодействия «ген–окружающая среда» [25], а также эпигенетические механизмы [22], регулирующие функциональную активность генов без изменений последовательности ДНК.

По результатам как полногеномных исследований, так и изучения генов-кандидатов, выявлено более 100 полиморфных локусов, связанных с высоким риском развития шизофрении, причем большинство из них лежит вне кодирующих областей и, как предполагают, проявляют свою активность через механизмы влияния на функциональную активность (экспрессию) гена [22] и их эффекты могут быть связаны с регуляцией функционирования генов и генома в целом, что имеет особую важность на стадии раннего развития ЦНС [25].

В результате изучения фармакологических эффектов антипсихотиков первого поколения сформировано представление о том, что в основе психотической симптоматики при шизофрении лежат прежде всего нарушения дофаминовой (ДА) нейромедиации [8, 12], с наибольшей ролью дисрегуляции синаптических систем, и прежде всего дофаминовых рецепторов 2 типа (DRD2) [9, 34]. В тоже время накапливается все больше данных о вовлечении множества других нейромедиаторных, нейромодуляторных и нейрорегуляторных систем [36].

Генетические исследования шизофрении также в основном фокусируются на дофаминергической нейромедиаторной системе [1, 2] и, в частности, на полиморфизмах гена DRD2 рецептора [6, 23, 33]. В структуре гена DRD2 человека имеется значительное количество полиморфных локусов, среди которых наиболее изученными являются: DRD2 Taq1A (C32806T, rs1800497) и DRD2-141C Ins/Del (rs1799732). Важность изучения именно этих полиморфизмов обусловлена их возможным влиянием на эффективность терапии антипсихотиками. Эти полиморфизмы в сравнении с другими полиморфными вариантами гена DRD2 показали наибольший

и валидный уровень влияния [49], некоторые гаплотипы (комбинации аллельных вариантов разных полиморфизмов) по этим полиморфизмам способствуют большему снижению негативной симптоматики в процессе терапии антипсихотиками [28], что важно в плане фармакогенетического анализа [7] и стратификации пациентов на основе генетического тестирования до назначения терапии.

Первоначально считалось, что полиморфизм DRD2 Taq1A (замена нуклеотидов C/T) относится к гену DRD2, и он интенсивно изучался с 1990-ых годов в связи с рядом нейропсихиатрических заболеваний, согласно данным которых DRD2 Taq1A аллель A1 (вариант T) связан с аддикциями [20], а аллель A2 (вариант C) – с шизофренией [35, 48]. Однако в результате точного секвенирования выяснилось, что этот полиморфизм находится рядом с геном DRD2 в пределах гена протеинкиназы PKK2 (Ankyrin Repeat And Kinase Domain Containing 1 – ANKK1), белка системы передачи пострецепторных внутриклеточных сигналов, современное обозначение локуса – DRD2/ANKK1 Taq1A. Считается, что этот полиморфизм является функциональным и вызывает замещение аминокислоты (Glu713Lys) в структуре фермента киназы, что может влиять на специфику связывания им субстрата и изменять ДА нейромедиацию. Так, у носителей аллеля A1(T) снижен уровень связывания ДА с DRD2 рецептором в стриатуме [40], носители генотипа (C/T) имеют существенно повышенный уровень активности фермента ДОФА-декарбоксилазы – фермента биосинтеза ДА из ДОФА, чем носители генотипа CC [31], что может свидетельствовать о функциональной напряженности биосинтетического пути метаболизма ДА. Имеются данные о том, что DRD2/ANKK1 Taq1A способен также модулировать уровень экспрессии гена DRD2 [20].

В.Е.Голимбет и соавт. [4] в семейных исследованиях русской популяции получили данные о сцеплении локуса DRD2/ANKK1 Taq1A с шизофренией, мета-анализ семейных ассоциативных исследований подтвердил связь на уровне тенденции ($p=0,06$), однако связь на популяционном уровне отсутствует [48], что подтверждено и в другом масштабном мета-анализе разных этнических групп [46].

В тоже время, имеются определенные этнические особенности и возможное влияние пола. Сообщают о наличии слабой связи с шизофренией доминантного аллеля C в арабской [13], бразильской [19] и испанской [38] популяциях. В китайской популяции у женщин – носительниц аллеля A1(T), отмечается ранняя манифестация заболевания [48].

Полиморфизм DRD2-141C Ins/Del – отсутствие (делеция) нуклеотида C, расположен в промотере гена – участке, регулирующем транскрипцию, и является функциональным: аллель Del снижает активность промотера, что приводит к снижению уровня экспрессии гена и содержания белка рецептора DRD2 [37]. Масштабный мета-анализ 76 исследований

(более 16 тыс. пациентов и около 19 тыс. контроля) не выявил связи полиморфизма DRD2-141C Ins/Del с диагнозом шизофрении [46]. Другой мета-анализ с учетом этнического фактора, возраста и полового состава групп подтвердил этот результат, при этом отмечается высокая вариабельность частот и эффектов в разных исследованиях и необходимость анализа гаплотипов [23].

При исследовании разных этнических групп были получены противоречивые результаты. Исследования в японской [14], китайской [45], турецкой [30] и испанской [32] популяциях свидетельствуют о снижении частоты аллеля Del у пациентов с шизофренией в сравнении с контролем и его «протективной» роли в отношении риска развития заболевания. В аргентинской популяции, напротив, обнаружена связь шизофрении с доминантным аллелем Ins (C) [18]. Близкие данные получены в мета-анализе для китайской популяции, при этом в выборках индийцев, японцев и европейцев нет никакой связи [50], как и в польской популяции [29].

Только в двух исследованиях в испанской популяции изучались оба полиморфизма одновременно, но без анализа взаимодействия и сочетанного эффекта комбинаций генотипов. В работе M.J.Parson и соавт. частота встречаемости DRD2/ANKK1 Taq1A аллеля A1 была ниже среди пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровыми людьми, влияние полиморфизма DRD2-141C Ins/Del выявлено не было [38]. В работе A.Lafuente и соавт., напротив, выявлено снижение частоты аллеля DRD2-141C Ins/Del в группе пациентов с шизофренией, различий по частотам локуса DRD2/ANKK1 Taq1A не выявлено [32]. Имеются исследования, включающие гаплотипы гена DRD2, однако, набор изучаемых полиморфных вариантов существенно различается и часто гаплотипы по локусам DRD2-141C Ins/Del и DRD2/ANKK1 Taq1A не изучались [16].

Таким образом, результаты многочисленных исследований и мета-анализов связи полиморфизмов DRD2-141C Ins/Del и DRD2/ANKK1 Taq1A с риском развития шизофрении противоречивы и конфликтны [23, 24, 50], причем эффекты различаются в разных популяциях и у пациентов разного пола, а исследований совместного влияния и взаимодействия этих полиморфизмов до сих пор не проводилось.

Целью настоящего исследования стало изучение связи полиморфизмов DRD2 -141C Ins/Del (rs1799732) и DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) с риском развития параноидной шизофрении с учетом их возможного взаимодействия в популяции русских на смешанной по полу группе пациентов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие мужчины и женщины славянской этнической принадлежности, не родственные между собой. Группы сравнения: пациенты – 133 человека, находившихся

на стационарном лечении в СПб ГУЗ «Городская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко» г. Санкт-Петербург с диагнозом параноидная шизофрения (F20.0), средний возраст 42 ± 12 года, 53,4 % – женщины. Контрольная группа – 137 человек (средний возраст $39,5 \pm 7,2$ лет, 51,1% – жен.), не имеющие диагностических признаков психиатрической патологии. Большинство участников исследования были жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Все пациенты заполнили форму информированного согласия и были проинформированы о характере проводимого научного исследования, которое проводилось с разрешения и под контролем локального этического комитета СПб ГУЗ «Городская психиатрическая больница №1 им. П.П.Кашенко».

Исследование являлось частью фармакогенетического исследования. Критериями включения были: возраст 18–45 лет, длительность пребывания в стационаре не менее 1 месяца; купирование острого психоза (согласно записям лечащего врача в стационарной карте); длительность заболевания не более 5 лет. Пациентов не включали в исследовательскую программу при наличии хронических заболеваний печени алкогольной и вирусной этиологии, нахождение в стационаре по социальным показаниям.

Генотипирование. У всех участников исследования проводился забор венозной крови в объеме до 5 мл. Образцы ДНК пациентов, полученных из венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции, генотипировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим гидролизом эндонуклеазами рестрикции и электрофоретической детекцией. Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров проводил ООО «ДНК синтез»; Россия). В реакцию ПЦР брали 10–30 нг ДНК. Проводили ПЦР в 15 мкл, в стандартном буфере, поставляемом вместе с Taq ДНК-полимеразой. Для амплификации использовали термосайклер «Терцик 2». Полученные ПЦР продукты, а также фрагменты ДНК после гидролиза эндонуклеазами рестрикции (табл. 2) анализировали методом гель-электрофореза в 1,5–2% агарозном геле, с последующей визуализацией на трансиллюминаторе. Краткая характеристика исследуемых полиморфизмов приведена в табл. 1, праймеры и ферменты – в табл. 2. Контроль качества генотипирования проводился путем выборочного случайного анализа 10% проб на секвенаторе GenomeLab GE XP и уровень ошибок генотипирования не превышал 1%.

Дизайн исследования и статистическая обработка. Проводили сравнение частот встречаемости аллелей, генотипов, групп генотипов в рамках доминантной модели, а также комбинаций аллелей и генотипов по двум полиморфным локусам одновременно между общими группами пациентов и здоровых лиц, а также отдельно между подгруп-

Характеристика изученных полиморфных локусов

Продукт гена	Код в тексте/Тип	Аллели	Аминокислотные замены в белке	ID dbSNP, локализация в гене
протеинкиназа PKK2 (Ankyrin repeat and kinase domain containing 1- ANKK1)	DRD2/ANKK1 Taq I A SNV (single nucleotide variation)	g/A (rev: C/T)	Glu713Lys	rs1800497, экзон 8
Дофаминовый рецептор тип 2 (DRD2)	DRD2 -141C Ins/Del, DIV(deletion/insertion variation)	-/g (rev: -/C)	-	rs1799732, 5' промотер

Таблица 2

Олигонуклеотидные праймеры, ферменты, аллели

Полиморфизм; эндонуклеаза рестрикции	Праймеры 5' -> 3'	ПЦР продукт, п.н.	Аллель, ДНК фрагменты после гидролиза, п.н.
rs1800497 Taq I	cса cgg ctg gcc aag ttg tc сac ctt cct gag tgt cat caa c	308	“С”; 180 + 128 “Т”; 308
rs1799732 Bst2U I	cct ccc gca acc ctt ggc tt cgg tcc ccg ccc ctg aga ca	260	“G”; 184 + 76 “-”; 260

пами, сформированными по половому признаку. Дополнительно сравнивали мужчин и женщин в контрольной группе для выявления возможных различий, связанных с полом.

Поиск различий между группами сравнения по генетическим переменным проводили с помощью метода χ^2 Пирсона. Применялись поправки Йетса и Бонферрони для коррекции достоверности различий при множественных сравнениях. Относительный риск (отношение шансов, ОШ) при сравнении групп оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа в одну из групп сравнения с 95% доверительным интервалом (ДИ 95%). Для оценки относительного риска развития заболевания методом логистической регрессии в качестве ковариат (факторов) использовались генетические (генотипы и группы генотипов) параметры и их попарные сочетания для оценки взаимодействия, диагноз являлся зависимой переменной. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$, при использовании поправки использовали коррекцию значений p в зависимости от количества множественных сравнений. Анализ проводили с помощью IBM SPSS Statistics 20.0. Оценка связи между полиморфизмами путем расчета уровня неравновесного сцепления (Linkage disequilibrium, LD) и анализ сочетания аллелей полиморфизмов как «квазигаплогенов» проводили с использованием программного обеспечения SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>) [42]. Несмотря на то, что полиморфизмы находятся в разных генах, близкое расстояние между полиморфизмами позволяет выполнить подобный анализ.

Результаты исследования

Распределение частот аллелей, генотипов и групп генотипов по полиморфным локусам по поли-

морфным локусам DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и DRD2-141C Ins/Del (rs1799732) в исследуемых группах представлено в табл. 3 и 4. Отклонения от равновесия Харди-Вайнберга не наблюдалось ни в одном случае. Сравнения как общих групп пациентов и здоровых людей, так и подгрупп мужчин и женщин отдельно, а также сравнение здоровых мужчин и женщин между собой не выявило различий по частотам встречаемости аллелей, генотипов и групп генотипов.

При анализе частот комбинаций генотипов по двум полиморфным локусам одновременно (табл. 5) выявлена комбинация rs1800497 CT+ rs1799732 ID (далее [CT+ID]), частота встречаемости которой достоверно выше в контрольной группе (7,3%) по сравнению с группой пациентов (1,5%, $\chi^2 = 5,34$, $p = 0,021$, $df = 1$, ОШ=0,194 (ДИ95% 0,042-0,902).

Связь между полиморфизмами DRD2/ANKK1 Taq1A и DRD2-141C Ins/Del. Выявлено, что между полиморфизмами имеется высокий уровень LD ($D' = 0,68$, $p = 0,0081$), что означает взаимную зависимость полиморфизмов – их аллельные варианты наследуются совместно по определенным закономерностям. Неравновесное сцепление в наибольшей степени выражено у женщин ($D' = 0,99$; $p = 0,0083$), а для мужчин было недостоверным ($D' = 0,5254$, $p = 0,138$) (табл. 8 и 9). При подобных значениях LD имеет смысл анализировать влияние гаплогенов на фенотипические показатели выборки. Был проведен анализ связи «квазигаплогенов» с диагнозом параноидной шизофрении. Наибольшая частота встречаемости по выборке в целом получена для сочетания C-Ins (70%) (табл. 6), достоверных связей сочетания аллелей с диагнозом шизофрении в целом (табл. 7) и в подгруппах мужчин (табл. 8) и женщин (табл. 9) не выявлено.

Частоты аллелей, генотипов и групп генотипов полиморфного локуса DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497)

Группа	Частота % (n)						
	аллели		генотипы			группы генотипов	
	С	Т	СС	СТ	ТТ	СС	СТ+ТТ
Больные шизофренией (n=133), среди них:	78,9% (210)	21,1% (56)	65,4% (87)	27,1% (36)	7,5% (10)	65,4% (87)	34,6% (46)
мужчины (n=63)	81% (102)	19% (24)	68,3% (43)	25,4% (16)	6,3% (4)	68,3% (43)	31,7% (20)
женщины (n=70)	77,1% (108)	22,9% (32)	62,9% (44)	28,6% (20)	8,6% (6)	62,9% (44)	37,1% (26)
Психически здоровые люди (n=137), среди них:	78,5% (215)	21,5% (59)	61,3% (84)	34,3% (47)	4,4% (6)	61,3% (84)	38,7% (53)
мужчины (n=67)	79,1% (106)	20,9% (28)	62,7% (42)	32,8% (22)	4,5% (3)	62,7% (42)	37,3% (25)
женщины (n=70)	77,9% (109)	22,1% (31)	60% (42)	35,7% (25)	4,3% (3)	60% (42)	40% (28)

Таблица 4

Частоты аллелей, генотипов и групп генотипов полиморфного локуса DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732)

Группа	Частота % (n)						
	аллели		генотипы			группы генотипов	
	I	D	II	ID	DD	II	ID+DD
Больные шизофренией (n=133), среди них:	91% (242)	9% (24)	83,5% (111)	15% (20)	1,5% (2)	83,5% (111)	16,5% (22)
мужчины (n=63)	91,3% (115)	8,7% (11)	82,5% (52)	17,5% (11)	0% (0)	82,5% (52)	17,5% (11)
женщины (n=70)	90,7% (127)	9,3% (13)	84,3% (59)	12,9% (9)	2,9% (2)	84,3% (59)	15,7% (11)
Психически здоровые люди (n=137), среди них:	90,5% (248)	9,5% (26)	81% (111)	19% (26)	0% (0)	81% (111)	19% (26)
мужчины (n=67)	89,6% (120)	10,4% (14)	79,1% (53)	20,9% (14)	0% (0)	79,1% (53)	20,9% (14)
женщины (n=70)	91,4% (128)	8,6% (12)	82,9% (58)	17,1% (12)	0% (0)	82,9% (58)	17,1% (12)

Таблица 5

Частоты комбинаций генотипов по полиморфным локусам DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732)

Комбинация генотипов rs1800497 + rs1799732	Частота комбинаций % n					
	Больные шизофренией			Психически здоровые люди		
	всего	муж	жен	всего	муж	жен
СС+II	51,1% (68)	52,4% (33)	50% (35)	49,6% (68)	49,3% (33)	50% (35)
СТ+II	25,6% (34)	23,8% (15)	27,1% (19)	27% (37)	25,4% (17)	28,6% (20)
СС+ID	12,8% (17)	15,9% (10)	10% (7)	11,7% (16)	13,4% (9)	10% (7)
ТТ+II	6,8% (9)	6,3% (4)	7,1% (5)	4,4% (6)	4,5% (3)	4,3% (3)
СТ+ID	1,5% (2)	1,6% (1)	1,4% (1)	7,3% (10)**	7,5% (5)	7,1% (5)
СС+DD	1,5% (2)	0%	2,9% (2)	0%	0%	0%
ТТ+ID	0,8% (1)	0%	1,4% (1)	0%	0%	0%
Всего	100 % (133)	100% (63)	100% (70)	100% (137)	100% (67)	100% (70)

Примечания: ** – частота выше в группе здоровых людей по сравнению с группой больных: $\chi^2=5,34$, $p=0,021$, $df=1$, $OИШ=0,194$ (ДИ95% 0,042; 0,902).

Таблица 6

Общее распределение гаплотипов в выборке (n=270), риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости (%)	Риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении, ОШ (95% ДИ)	Значение p
rs1800497	rs1799732			
C	Ins	70,06	1.00	---
T	Ins	20,68	1.01 (0.66 - 1.55)	0.96
C	Del	8,64	1.03 (0.52 - 2.04)	0.94
T	Del	0,062	0.39 (0.02 - 6.79)	0.52

Общее для гаплотипа значение p: 0.96

Таблица 7

Частоты встречаемости гаплотипов в группах сравнения

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости (%)		
rs1800497	rs1799732	Общая выборка (n=270)	Контроль (n=137)	Пациенты (n=133)
C	Ins	70,06	70,27	70,3
T	Ins	20,68	20,24	20,55
C	Del	8,64	8,20	8,53
T	Del	0,062	0,129	0,05

Общее для гаплотипа значение p: 0.96

Таблица 8

Ассоциация гаплотипов с диагнозом в подгруппе мужчин (n=140)

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости в подгруппе мужчин (n=140) (%)	Риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении (ОШ (95% ДИ))	Значение p
rs1800497	rs1799732			
C	Ins	69,75	1.00	---
T	Ins	21,32	1.09 (0.60 - 1.98)	0.77
C	Del	7,75	1.19 (0.46 - 3.06)	0.72
T	Del	1,18	0.62 (0.03 - 14.35)	0.77

Общее для гаплотипа значение p: 0.98

Таблица 9

Ассоциация гаплотипов с диагнозом в подгруппе женщин (n=130)

Гаплотип/полиморфизмы		Частота встречаемости в подгруппе женщин (n=130)	Риск ассоциации гаплотипа с диагнозом шизофрении (ОШ (95% ДИ))	Значение p
rs1800497	rs1799732			
C	Ins	70,16	1.00	---
T	Ins	20,16	0.86 (0.48 - 1.56)	0.77
C	Del	9,69	0.76 (0.31 - 1.85)	0.72
T	Del	Не встречался в подгруппе женщин		

Общее для гаплотипа значение p: 0.77

Логистическая регрессия

Отдельные генотипы и группы генотипов по изученным полиморфным локусам не являлись факторами риска развития заболевания, как сами по себе, так и с учетом пола. При использовании в качестве ковариат сочетаний генотипов по двум локусам

полиморфизма удалось построить модель, объясняющую 3,5% дисперсии и предсказывающую 52,2% вероятного исхода. Оказалось, что имеется взаимодействие полиморфизмов генов DRD2/ANKK1 Taq1A и DRD2-141C Ins/Del и только комбинация генотипов [CT+ID] является фактором, влияющим

Результаты логистической регрессии

	Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы.	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для Exp(B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
DRD2/ANKK1 Taq1A XDRD2-141C Ins/Del): [CT xID]	-1,633	0,785	4,331	1	0,037	0,195	0,042	0,909
Константа	0,023	0,125	0,035	1	0,852	1,024		

на риск развития заболевания с протективным эффектом: наличие такой комбинации снижает риск развития параноидной шизофрении на 80% ($p=0,037$) (табл. 10). Этот результат подтверждает различия частот встречаемости комбинации [CT+ID], выявленные при сравнении групп.

Таким образом, комбинация генотипов полиморфизма DRD2/ANKK1 Taq1A (CT) и DRD2-141C Ins/Del (ID) обладает достоверным протективным эффектом, но с небольшим уровнем влияния, в отношении риска развития параноидной шизофрении.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании в популяции русских мы подтвердили современные данные об отсутствии связи частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам генов протеинкиназы PKK2 DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и дофамина рецептора типа 2 DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732) с риском развития параноидной шизофрении и наличии существенного неравновесия по сцеплению между ними [23, 46], а также отсутствия влияния пола на частоты полиморфизмов [45]. Подтверждено отсутствие связи риска развития шизофрении с полиморфизмом Taq1A в русской популяции [33] и полиморфизмом DRD2-141C Ins/Del в этнически близкой польской популяции [29].

Мы не получили доказательств связи каких-либо комбинаций аллелей (квазигаплотипов) по изученным локусам с риском развития шизофрении. Очевидно, что изучение гаплотипов и комбинаций генотипов по всем известным полиморфизмам гена DRD2 может быть предметом будущих исследований.

Нам впервые удалось показать снижение частоты комбинации генотипов [CTxID] по двум полиморфным локусам генов протеинкиназы PKK2 DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) и дофамина рецептора типа 2 DRD2-141C Ins/Del (rs 1799732) среди пациентов с параноидной шизофренией, что может являться проявлением условного «протективного» эффекта этой комбинации.

Логистический регрессионный анализ подтвердил роль этой комбинации и взаимодействие этих вариантов генотипов как реального протективного фактора, снижающего риск развития параноидной

шизофрении. Полученное в нашем исследовании достоверное значение ОШ для совместного эффекта этих полиморфизмов имеет широкий 95% доверительный интервал – 0,042-0,909, верхняя граница которого близка к 1,000, что является ограничением настоящего исследования и вызвано, видимо, небольшим размером выборки пациентов.

Гипотетически, такая комбинация генотипов может изменять уровень функциональной активности гена DRD2. За счет влияния аллеля T локуса DRD2/ANKK1 Taq1A может иметь место снижение аффинности DRD2 рецептора [40], при усилении синтеза ДА [31]. За счет влияния аллеля Del локуса DRD2-141C Ins/Del может быть снижена активность промотера и уровень экспрессии гена и, как результат, снижен уровень белка рецептора DRD2 [37]. В качестве результирующего эффекта можно предположить общее ослабление рецепторной функций DRD2 рецептора при избытке самого ДА, что, возможно, служит защитным фактором, снижая уровень генетического риска развития шизофрении. Важно, что оба минорных аллеля находятся в гетерозиготном состоянии, что обуславливает функциональное и физиологически не критичное изменение ДА нейромедиации.

Изученные нами полиморфизмы связаны с рядом черт личности и показателями когнитивных функций. Имеются данные о влиянии варианта Del полиморфизма DRD2-141C на межиндивидуальную вариабельность показателей импульсивности [21], выраженность отчужденности и отсутствия уверенности в себе как черт личности у здоровых индивидумов [27]. Интересно, что хотя полиморфизм DRD2-141C Ins/Del не связан с тяжестью шизофрении и ее типологией [30], носители аллеля Ins (C) имеют тенденцию к менее выраженным или средним по выраженности симптомам по шкале PANSS, в сравнении с гомозиготами Del/Del [47], причем наблюдается пропорциональное снижение выраженности позитивной симптоматики по шкале PANSS в порядке убывания в ряду генотипов: Del/Del, Ins/Del, и Ins/Ins [26].

Минорный аллель DRD2/ANKK1 Taq1A (вариант T) связан с худшим выполнением когнитивных тестов у здоровых добровольцев с семейной отягощенностью психотическими расстройствами [39].

Имеются данные о связи этого локуса с когнитивной пластичностью, в частности с успешностью тренировки объема рабочей памяти через мотивацию у взрослых и подростков [41], что может влиять на проявление когнитивной симптоматики шизофрении. Носители минорного аллеля T более чувствительны к мотивационным воздействиям через активацию и тренировку рабочей памяти и демонстрируют достоверную корреляцию между активацией вентрального стриатума и характеристиками рабочей памяти в отличие от гомозигот CC [35].

Таким образом, мы обнаружили протективное влияние сочетания генотипов по двум полиморфизмам с высоким показателем неравновесного сцепления и связанных с функциональной активностью как самого гена дофаминового рецептора 2 типа, так и, вероятно, с особенностями функционирования всей дофаминовой системы. Этот результат

подтверждает важную роль генов, контролирующих DA нейромедиаторную систему и DRD2 рецептор, в частности, в формировании генетического риска развития шизофрении, однако уровень влияния оценивается как невысокий и может объяснять небольшую часть генетического эффекта.

В исследовании использованы сравнительно небольшие выборки пациентов и здоровых лиц и для проверки полученных результатов требуются дополнительные исследования на более объемных выборках пациентов и здоровых индивидуумов. Перспективным представляется изучение связи выявленной комбинации генотипов с клиническими параметрами развития и течения заболевания, а также с ответом пациентов на терапию для разработки персонализированных подходов на основе генетического тестирования и фармакогенетического анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003. Т. 103. № 3. С. 58.
2. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 37–41.
3. Голимбет В.Е. Моногенная модель шизофрении: смена парадигм // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016. Т. 116. № 2. С. 4–8.
4. Голимбет В.Е., Каледя В.Г. Анализ сцепления локусов Taq 1A и Taq 1B с шизофренией у больных и их сиблингов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2002. Т. 102. № 4. С. 43–44.
5. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство (перевод с английского) / Под ред. С.Н.Мосолова. М. МЕДпресс-информ, 2008. 192 с.
6. Зайнуллина А.Г., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфного маркера TAQ1 A гена D2-рецептора дофамина в определении риска развития параноидной шизофрении // Психиатрия. 2004. № 6. С. 29–33.
7. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. Т. 76. № 1. С. 12–17.
8. Мосолов С.Н. Биологические основы современной антипсихотической терапии // Российский психиатрический журнал. 1998. № 6. С. 7–12.
9. Мосолов С.Н., Алфимов П.В. Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков // Современная терапия психических расстройств. 2014. № 1. С. 2–9.
10. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году. Аналитический обзор. М.: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014. 43 с.
11. Шмуклер А.Б., Бочкарева О.С. Отдаленный катамнез больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра после первого обращения в психоневрологический диспансер // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22. № 2. С. 10–15.
12. Abi-Dargham A., Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia // Neuroscientist. 2003. N 9. P. 404–416.
13. Arab A.H., Elhawary N.A. Association between ANKK1 (rs1800497) and LTA (rs909253) Genetic Variants and Risk of Schizophrenia // Biomed. Res. Int. 2015;2015:821827. doi: 10.1155/2015/821827.
14. Arinami T., Gao M., Hamaguchi H., Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6. N 4. P. 577–582.
15. Chen J., Cao F., Liu L., Wang L., Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update // Neurosci. Bull. 2015. Vol. 31. N 1. P. 87–98. doi: 10.1007/s12264-014-1494-4.
16. Cho A.R., Lee S.M., Kang W.S., Kim S.K., Chung J.H. Assessment between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Polymorphisms and Schizophrenia in Korean Population // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2012. Vol.10. N 2. P. 88-93. doi: 10.9758/cpn.2012.10.2.88.
17. Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B., Kotirum S., Chiou C.F., Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016. Vol.16. N12. P. 357–373. doi: 10.2147/NDT.S96649.
18. Cordeiro Q., Siqueira-Roberto J., Zung S., Vallada H. Association between the DRD2 -141C Insertion/Deletion polymorphism and schizophrenia // Arq. Neuropsiquiatr. 2009. Vol. 67. N 2A. P. 191–194.
19. Cordeiro Q., Vallada H. Association study between the Taq1A (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample // Arq. Neuropsiquiatr. 2014. Vol.72. N 8. P. 582–586.
20. Doehring A., Hentig N., Graff J., Salamat S., Schmidt M., Geisslinger G., Harder S., Lotsch J. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution // Pharmacogenet. Genomics. 2009. Vol.19. P. 407–414.
21. Forbes E.E., Brown S.M., Kimak M., Ferrell R.E., Manuck S.B., Hariri A.R. Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity // Mol. Psychiatry. 2009. Vol.14. N 1. P. 60–70.
22. Fullard J.F., Halene T.B., Giambartolomei C., Haroutunian V., Akbarian S., Roussos P. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome // Schizophr. Res. 2016. Vol. 27. pii: S0920-9964(16)30039-1. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.039.
23. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia // Mol. Psychiatry. 2003. N 8. P. 911–915.
24. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. DRD2-141C insertion/deletion polymorphism is not associated with schizophrenia: results of a meta-analysis // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2004. Vol. 128B. P. 21–23.
25. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // J. Psychopharmacol. 2015. Vol. 29. N 2. P. 85–96. doi: 10.1177/0269881114553647.
26. Himeji A., Koh J., Sakai J., Inada Y., Akabame K., Yoneda H. The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms // Psychiatry. Clin. Neurosci. 2002. Vol. 56. N 1. P. 97–102.
27. Jönsson E.G., Cichon S., Gustavsson J.P., Grünhage F., Forslund K., Mattila-Evenden M., Rylander G., Asberg M., Farde L., Propping P., Nöthen M.M. Association between a promoter dopamine D2 receptor gene variant and the personality trait detachment // Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 53. N 7. P. 577–584.
28. Kang S.G., Na K.S., Lee H.J., Chee I.S., Lee K., Lee J. DRD2 genotypic and haplotype variation is associated with improvements in negative symptoms after 6 weeks' amisulpride treatment // J. Clin. Psychopharmacol. 2015. Vol. 35. N 2. P. 158–162. doi: 10.1097/JCP.0000000000000294.
29. Kapelski P., Czernski P.M., Godlewski S., Dmitrzak-Weglarczyk M., Hauser J. Lack of association between 141C Ins/Del promoter

- polymorphism of DRD2 gene and schizophrenia // *Psychiatr. Pol.* 2002. Vol. 36. N 3. P. 413–419.
30. Kurt H., Dikmen M., Basaran A., Yenilmez C., Ozdemir F., Degirmenci I., Gunes H.V., Kucuk M.U., Mutlu F. Dopamine D2 receptor gene -141C Insertion/Deletion polymorphism in Turkish schizophrenic patients // *Mol. Biol. Rep.* 2011. Vol. 38. N 2. P.1407-1411. doi: 10.1007/s11033-010-0244-6.
 31. Laakso A., Pohjalainen T., Bergman J., Kajander J., Haaparanta M., Solin O., Syvälahti E., Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects // *Pharmacogenet. Genomics.* 2005. Vol. 15. N 6. P. 387–391.
 32. Lafuente A., Bernardo M., Mas S., Crescenti A., Aparici M., Gassó P., Goti J., Sanchez V., Catalan R., Carne X. -141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population // *Psychiatr. Genet.* 2008. Vol.18. N 3. P. 122–127. doi: 10.1097/YPG.0b013e3282fb0019.
 33. Monakhov M., Golimbet V., Abramova L., Kaleda V., Karpov V. Association study of three polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in the Russian population // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100. N 1–3. P. 302–307. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.007.
 34. Moriguchi S., Bies R.R., Remington G., Suzuki T., Mamo D.C., Watanabe K., Mimura M., Pollock B.G., Uchida H. Estimated dopamine D2 receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 33. N 5. P. 682–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182979a0a.
 35. Nymberg C., Banaschewski T., Bokke A.L., Büchel C., Conrod P., Flor H., Frouin V., Garavan H., Gowland P., Heinz A., Ittermann B., Mann K., Martinot J.L., Nees F., Paus T., Pausova Z., Rietschel M., Robbins T.W., Smolka M.N., Ströhle A., Schumann G., Klingberg T. IMAGEN consortium. DRD2/ANKK1 polymorphism modulates the effect of ventral striatal activation on working memory performance // *Neuropsychopharmacology.* 2014. Vol. 39. N 10. P. 2357–2365. doi: 10.1038/npp.2014.83.
 36. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet.* – 2016. – pii: S0140-6736(15)01121-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
 37. Parsian A., Cloninger C.R., Zhang Z.H. Functional variant in the DRD2 receptor promoter region and subtypes of alcoholism // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 96. P. 407–411.
 38. Parsons M.J., Mata I., Beperet M., Iribarren-Iriso F., Arroyo B., Sainz R., Arranz M.J., Kerwin R. A dopamine D2 receptor gene-related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate // *Psychiatr. Genet.* 2007. Vol.17. N 3. P.159–163.
 39. Ramsay H., Barnett J.H., Miettunen J., Mukkala S., Mäki P., Liuhanen J., Murray G.K., Jarvelin M.R., Ollila H., Paunio T., Veijola J. Association between Dopamine Receptor D2 (DRD2) Variations rs6277 and rs1800497 and Cognitive Performance According to Risk Type for Psychosis: A Nested Case Control Study in a Finnish Population Sample // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. N 6. e0127602. doi: 10.1371/journal.pone.0127602.
 40. Savitz J., Hodgkinson C.A., Martin-Soelch C., Shen P.H., Szczepanik J., Nugent A.C., Herscovitch P., Grace A.A., Goldman D., Drevets W.C. DRD2/ANKK1 Taq1A polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol.16. N 9. P.2095–2101. doi: 10.1017/S146114571300045X.
 41. Söderqvist S., Matsson H., Peyrard-Janvid M., Kere J., Klingberg T. Polymorphisms in the dopamine receptor 2 gene region influence improvements during working memory training in children and adolescents // *J. Cogn. Neurosci.* 2014. Vol. 26. N 1. P. 54–62. doi: 10.1162/jocn_a_00478.
 42. Solé X., Guinó E., Valls J., Iniesta R., Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // *Bioinformatics.* 2006. Vol. 22. N 15. P. 1928–1929.
 43. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O.P., Mors O. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature.* 2009. Vol. 460. N 7256. P. 744–747. doi: 10.1038/nature08186.
 44. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol. 60. P.1187–1192.
 45. Xiao L., Shen T., Peng D.H., Shu C., Jiang K.D., Wang G.H. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia in a Chinese Han population // *J. Int. Med. Res.* 2013. Vol. 41. N 4. P. 1171–1178. doi: 10.1177/0300060513483415.
 46. Yao J., Pan Y.Q., Ding M., Pang H., Wang B.J. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and Schizophrenia: a meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2015. Vol. 168B. N 1. P. 1–13. doi: 10.1002/ajmg.b.32281.
 47. Zahari Z., Teh L.K., Ismail R., Razali S.M. Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* – 2011. – Vol.21. – N.4. – P. 183-189. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283437250.
 48. Zhang C., Zhang J., Fan J., Cheng W., Du Y., Yu S., Fang Y. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol.165B. N 7. P. 564-571. doi: 10.1002/ajmg.b.32259.
 49. Zhang J.P., Lencz T., Malhotra A.K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol.167. N 7. P.763–772. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598.
 50. Zhao X., Huang Y., Chen K., Li D., Han C., Kan Q. -141C insertion/deletion polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in Chinese Han population: Evidence from an ethnic group-specific meta-analysis // *Asia Pac. Psychiatry.* 2015. Sep 7. doi: 10.1111/appy.12206.

СОЧЕТАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДОФАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ТИПА 2 (DRD2 -141C INS/DEL) И ПРОТЕИНКИНАЗЫ РКК2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) СНИЖАЕТ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

**А.О. Кибитов, А.А. Курылев, В.М. Бродянский, Н.А. Чупрова,
Д.В. Иващенко, Г.Ю. Сулимов, Б.В. Андреев**

Цель исследования – изучение связи полиморфизмов – 141C Ins/Del (rs1799732) гена дофаминового рецептора типа 2 (DRD2) и DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) гена протеинкиназы РКК2 с риском развития параноидной шизофрении. Изучены 133 стационарных пациента (F20.0), 53,4% – женщины, в сравнении с группой здоровых индивидуумов – 137 человек, 51,1% – женщины. Аллели, генотипы и группы генотипов в рамках доминантной модели, а также сочетания аллельных вариантов по изученным полиморфизмам не связаны с риском развития параноидной шизофрении.

Выявлено снижение частоты комбинации генотипов DRD2/ANKK1 Taq1A + DRD2-141C Ins/Del (CT+ID) в группе пациентов (1,5%) по сравнению со здоровыми индивидуумами (7,3%, $p=0,021$). Согласно данным логистической регрессии, имеет место взаимодействие полиморфизмов и носительство комбинации (CT+ID)

снижает риск развития параноидной шизофрении на 80% – $P=0,037$, $\text{Exp}(B)=0,195$ (95% ДИ 0,042;0,909). Наличие этой комбинации можно считать условно протективным маркером в отношении генетического риска развития шизофрении. Влияния пола не обнаружено, однако между полиморфизмами имеется высокий уровень неравновесного сцепления ($D'=0,68$, $p=0,0081$), в наибольшей степени выраженный у женщин ($D'=0,99$; $p=0,0083$), но не у мужчин ($D'=0,5254$, $p=0,138$). Полученные результаты подтверждают важную роль генов, контролирующих DRD2 рецептор, в формировании генетического риска развития шизофрении, однако уровень влияния оценивается как невысокий и может объяснять небольшую часть генетического эффекта.

Ключевые слова: шизофрения, генетика, дофамин, дофаминовый рецептор типа 2, полиморфизм генов, генетический риск.

COMBINATION OF DOPAMINE RECEPTOR D2 (DRD2-141C INS/DEL) AND PROTEIN KINASE PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) GENE POLYMORPHISMS REDUCES GENETIC RISK OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

A.O. Kibitov, A.A. Kurylev, V.M. Brodyansky, N.A. Chuprova, D.V. Ivaschenko, G.Yu. Sulimov, B.V. Andreyev

Goal: Investigation of associations between polymorphisms 141C Ins/Del (rs1799732) of the dopamine receptor D2 gene (DRD2) and DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) of the protein kinase PKK2 gene and the risk of paranoid schizophrenia. Material: 133 inpatients (F20.0), 53.4% female; and a group of healthy controls of 137 individuals, 51.1% female. Alleles, genotypes and genotype groups within frames of dominant model as well as combinations of allele variants in the polymorphisms studied show no association with the risk of paranoid schizophrenia development.

The patient group showed lower prevalence of the combination DRD2/ANKK1 Taq1A + DRD2-141C Ins/Del (CT+ID) (1.5%) than the healthy controls (7.3%, $p=0,021$). According to logistic regression analysis, the interaction of polymorphisms and presence of combination (CT+ID) reduce

the risk of paranoid schizophrenia by 80% $P=0,037$, $Exp(B)=0,195$ (95% CI 0,042;0,909).

Presence of this combination could be considered as a relative protective marker in terms of genetic risk of schizophrenia. No effect of sex factor is found though these polymorphisms show uneven connection to sex chromosomes ($D'=0,68$, $p=0,0081$) and are more prevalent in women ($D'=0,99$; $p=0,0083$) than in men ($D'=0,5254$, $p=0,138$). Results confirm the important role of the genes controlling DRD2-receptor in genetic risk for development of schizophrenia, though the level of influence has been found not high and could account only for a smaller part of genetic effects.

Key words: schizophrenia, genetics, dopamine receptor D2, gene polymorphism, genetic risk.

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Курьлев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова», клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»; e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

Бродянский Вадим Маркович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vb2001@yandex.ru

Чупрова Наталья Александровна – научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: chuprova.natalya.2014@mail.ru

Иващенко Дмитрий Владимирович – младший научный сотрудник, сектор прикладных проблем персонализированной медицины НИЦ, ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; e-mail: dvi1991@yandex.ru

Сулимов Герман Юрьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: german_soul@mail.ru

Андреев Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВПО СПбГУ, клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П.Кащенко»; e-mail: bandreev1947@list.ru