

## **СИНДРОМ РИСКА ПЕРВОГО ПСИХОЗА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПЕРЕДПОСЫЛКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,  
Институт цитологии и генетики НАН Республики Беларусь*

---

*Синдром риска первого психоза представляет собой совокупность клинических признаков, отражающих высокую вероятность развития психотического эпизода в ближайшие годы и является отражением «продрома» шизофрении. Целью настоящего исследования было оценить связь полиморфизмов генов катехол-О-метилтрансферазы, белка переносчика серотонина и дофаминовых рецепторов второго типа с динамикой состояния лиц с синдромом риска первого психоза.*

*Выявлена связь худших исходов (развитие психических расстройств психотического и непсихотического регистра, снижение социальной адаптации) с носительством S аллеля полиморфного локуса гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR).*

**Ключевые слова:** *синдром риска первого психоза, психоз, шизофрения, полиморфизм, COMT, 5-HTTLPR, DRD2.*

***М. М. Skugarevskaya, I. M. Goloenko, N. I. Buyskaya***

### ***THE RISK SYNDROME FOR FIRST PSYCHOSIS: GENETIC ASPECTS OF CLINICAL COURSE***

*Identification of individuals at clinical high risk for psychosis has proven challenging. Existing ultra-high risk criteria can predict the development of psychosis in approximately one third of persons over three years follow-up. Use of genetic markers within the clinical high risk group*

## □ Оригинальные научные публикации

*could improve our ability to identify those most at risk. This article presents the findings of the study on the relationship of polymorphisms of genes catechol-O-methyltransferase, serotonin transporter protein and a second type of dopamine receptor with a clinical dynamics at follow-up. An association of polymorphism of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) with clinical outcome was found.*

**Key words:** *the risk syndrome for first psychosis, psychosis risk syndrome, schizophrenia, polymorphism, COMT, 5-HTTLPR, DRD2.*

Синдром риска первого психоза представляет собой состояние клинически высокого риска развития психозов шизофренического спектра и, по сути, является отражением продрома шизофрении, то есть стадии заболевания, на которой встречаются неспецифические, ранние симптомы, которые указывают на заболевание до того, как оно манифестирует в своей полной картине. Как правило, этот период приходится на поздний подростковый – ранний взрослый возраст. Диагностика и вмешательство (медикаментозное, психосоциальное) на ранних, в том числе и продромальных этапах заболевания, возможно, позволит предотвратить развитие психоза, либо хотя бы улучшить исходы болезни, которые для шизофрении часто являются весьма неблагоприятными. При этом актуальным является вопрос вероятностного характера развития психоза. Шизофрения и другие психотические расстройства развиваются за 3 года наблюдения примерно у 30% лиц, расцененных как имеющие клинически высокий риск развития психоза на основании различных диагностических подходов [9]. Предикторная значимость предлагаемых критериев невысока, что приводит к этической дилемме при назначении фармакологического лечения таким лицам: обоснован ли риск побочных эффектов от применения лекарств у лиц, у которых психоз в дальнейшем и не разовьется. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению маркеров (клинических, биологических), указывающих на развитие психоза в последующем. В последние годы в мире очень активно идет изучение ранних этапов психотических расстройств с преимущественной оценкой клинических, физиологических, нейровизуализационных параметров. Работ, объединяющих клинический подход и молекулярно-генетический анализ при синдроме риска первого психоза крайне мало [6]. Наследственные факторы играют основную роль в развитии шизофрении (порядка 80%), однако характер наследования остается неясным [7]. Связано это со сложностью структуры психических и поведенческих расстройств, отсутствием прямой связи «ген – поведение», «ген – темперамент», ролью эпигенетических факторов и гено-средовых взаимодействий. Поэтому в психиатрии часто оценивается связь генотипа с промежуточными состояниями – эндофенотипами. Эндофенотип представляет собой наследуемый признак, в большей степени определяемый лабораторными методами, чем при клиническом наблюдении, тесно связанный с развитием заболевания, присутствующий стабильно еще до начала болезни, а также чаще встречающийся среди здоровых родственников пациента, чем в общей популяции [8]. Ранее нами изучалась связь полиморфизма трех генов, связанных с развитием шизофренических психозов и относящихся к числу 12 «топовых» генов-кандидатов: катехол-О-метилтрансферазы (COMT), дофаминовых рецепторов второго типа (DRD2) и белка переносчика серотонина (5-HTTLPR) [17] с когнитивными показателями, расцениваемыми как эндофенотипы шизофрении в выборке пациентов с синдромом риска первого психоза.

COMT является ферментом, участвующим в расщеплении ряда биологически активных веществ, включая дофамин. К наиболее изученным полиморфным локусам данного гена относится rs4680 (Val158Met), при котором происхо-

дит замена валина на метионин в кодоне 158 мембранно-связанной COMT. Замена аминокислоты обуславливает изменение ферментативной активности катехол-о-метилтрансферазы. Валин обеспечивает большую активность фермента, а метионин – меньшую, что предопределяет более низкие уровни дофамина в первом случае и более высокие во втором [18].

Дофаминовые рецепторы второго типа являются мишенью действия антипсихотических препаратов. Полиморфный локус DRD2 TaqIA (rs1800497), представленный в виде аллелей A1 или A2, является одним из наиболее изученных для данного гена, локализующегося в хромосоме 11q22–23. Ранее исследователи показали связь носительства аллеля A1 с транзиторными психозами, индуцированными метамфетамином, в отличие от пролонгированных метамфетиновых психозов у носителей генотипа A2A2 данного полиморфизма [12]. Также показана связь носительства генотипа A2A2 с хронизацией шизофрении [11].

Белок переносчик серотонина (5-HTT) располагается на пресинаптической мембране и регулирует обратный захват серотонина. Полиморфизм 5-HTTLPR в промоторном регионе гена обуславливает существование двух основных аллелей: L (длинный), с наличием 16 повторов, и S (короткий) с наличием 14 повторов [1]. В случае присутствия аллеля L в гомозиготном состоянии (генотип L/L) продукция мРНК больше, чем при носительстве аллеля S. Генотип L/L ассоциирован со способностью осуществлять обратный захват серотонина из синаптической щели примерно в 2 раза быстрее, чем генотипы S/L и S/S. Связь 5-HTTLPR полиморфизма с развитием шизофрении, ее клинической симптоматикой и нейрокогнитивным функционированием показана рядом исследователей, однако данные остаются противоречивыми [13, 15–19].

### Материал и методы

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап предусматривал описание клинических и биологических закономерностей при синдроме риска первого психоза (поперечное исследование). В группу риска развития психоза вошли лица с наличием одной из групп критериев:

1) ослабленных позитивных симптомов и коротких самопроходящих психотических симптомов, отражающих высокую вероятность развития психоза в ближайшем будущем (1–2 года) (согласно критериям крайне высокого риска, UHR, для оценки использовалась шкала «Всесторонняя оценка состояний риска развития психических расстройств» (CAARMS));

2) сочетанного состояния риска на основании генетических факторов (наличие родственников первой линии родства, страдающих психотическими расстройствами или наличие шизотипии у пробанда с ухудшением социального функционирования за последний год;

3) базисных симптомов, характерных для более ранней продромальной фазы заболевания (согласно критериям когнитивно-перцептивных нарушений COPER или когнитивных нарушений COGDIS), оценка которых производилась с использованием Инструмента по оценке риска развития шизофрении (The Schizophrenia Proneness Instrument, SPI-A));

4) негативных симптомов в сочетании с проявлениями шизофренического патопсихологического симптомокомплекса (оценка проводилась с помощью методов патопсихологической диагностики).

Оценка социального функционирования проводилась с применением шкалы «Глобальная оценка функционирования» (GAF).

Лица в исследуемую группу набирались из числа прошедших обследование в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья перед призывом на срочную военную службу. Все обследуемые были мужского пола. Всего в группу вошло 249 человек, генотипирование по полиморфным локусам аллелей было произведено у 129 человек (средний возраст  $20,46 \pm 0,20$  лет). На этом этапе исследования была показана связь изучаемых генетических полиморфизмов с клиническими, нейрокогнитивными показателями.

На втором этапе была произведена катamnестическая оценка исследуемой группы через 6 мес – 3 года на предмет оценки их психического состояния. Основными показателями, оцениваемыми на втором этапе были: 1. «переход в психоз», т. е. развитие расстройств психического регистра; 2. «динамика состояния». Последний показатель подразумевал а) возможное улучшение психического состояния и социальной адаптации, стабильность состояния в катamnестике либо б) ухудшение психического состояния и социальной адаптации, в том числе и за счет развития расстройств психического и непсихического уровня. Показатель динамики состояния является крайне важным, так как позволяет провести более детальный анализ исходов у пациента. Отсутствие психоза на момент катamnестической оценки еще не означает, что психоз у данного лица не разовьется при дальнейшем наблюдении, однако снижающаяся социальная адаптация может насторожить в этом плане. Также данный показатель позволяет вычленил тех лиц, у которых синдром риска первого психоза благополучно разрешился, состояние улучшилось, и оценить связанные с этим возможные протекторные факторы.

При проведении молекулярно-генетического исследования материалом для выделения ДНК и выявления мутаций Val158Met гена COMT, Taq1A гена DRD2 и 5-HTTLPR являлись высушенные пятна цельной венозной крови на фильтровальных носителях. Генотипирование по полиморфным аллелям исследованных локусов проводилось с применением ПЦР-анализа с использованием стандартных протоколов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0.

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования (более подробно результаты изложены в других публикациях) нами показано, что носительство генотипа Val/Val rs4680 гена COMT в изучаемой нами группе лиц с клинически высоким риском развития психоза ассоциировано с худшими показателями вербального интеллекта, исполнительских функций, являющимися эндофенотипом психозов шизофренической структуры [4]. В качестве «генотипа риска» по полиморфизму Taq1A гена DRD2 может считаться генотип A2A2 за счет его связи с проявлениями клинически высокого риска развития психоза и рядом нейрокогнитивных показателей, хотя эта связь оказалась не очень сильна [2]. Носительство аллеля S гена переносчика серотонина в изучаемой группе риска развития психоза было ассоциировано с худшими показателями зрительной памяти, скорости реакции, исполнительских функций, быстрой обработки визуаль-

ной информации и оперативной памяти, которые также рассматриваются как эндофенотип психозов шизофренической структуры [3]. Учитывая ранее полученные результаты по гену COMT анализ проводился по носительству аллеля Met (Met+) и аллеля Val (Val+). В отношении полиморфизма 5-HTTLPR с учетом большего уровня экспрессии и большего обратного захвата серотонина у носителей генотипа L/L в отличие от остальных генотипов, группы выделялись в зависимости от нотельства аллеля S (S+ и S-). Для изучения связи полиморфизма Taq1A гена DRD2 с клинической симптоматикой в связи с малым количеством носителей генотипа A1A1 (7 человек) было выделено две группы: A1 + носительство аллеля A1 (генотипы A1A1 и A1 A2); A1- отсутствие аллеля A1 (генотип A2A2).

Катamnестическая оценка состояния проведена у 123 человек в среднем через 26 месяцев. По результатам катamnестической оценки показано, что психотические расстройства развились у 39 человек (31,7% от числа лиц, о которых получены катamnестические данные). При анализе динамики состояния улучшение либо стабильное состояние отмечено у 42 человек (34,1%), ухудшение (развитие или прогрессирование психических расстройств, в том числе психического регистра, ухудшение социальной адаптации) у 81 человек (65,9%). Количество генотипированных лиц в группе катamnестике составило 48 человек по полиморфному локусу DRD2Tag1A, 50 по COMT(rs4680) и 43 человека по локусу 5-HTTLPR. Связь изучаемых полиморфизмов с показателем перехода в психоз представлена в таблице 1.

Достоверного влияния полиморфизмов COMT (rs4680) 5-HTTLPR, DRD2Tag1A на развитие психоза в нашем исследовании не выявлено.

В таблице 2 представлены данные о связи полиморфизмов COMT (rs4680) 5-HTTLPR, DRD2Tag1A с ухудшением или отсутствием ухудшения психического состояния в катamnестике.

**Таблица 1. Переход в психоз синдрома риска первого психоза в зависимости от аллелей полиморфных локусов генов COMT(rs4680), 5-HTTLPR, DRD2Tag1A**

Ген	Аллели	Переход в психоз		Отношение шансов (доверительный интервал)
		произошел	нет	
DRD2	A1+	6	19	6,95 (0,77–62,96)
	A1–	1	22	
COMT	Met+	5	31	0,97 (0,16–5,68)
	Met–	2	12	
HTTLPR	S+	4	21	3,24 (0,33–31,74)
	S–	1	17	

**Таблица 2. Динамика состояния при синдроме риска первого психоза в зависимости от аллелей полиморфных локусов генов COMT(rs4680), 5-HTTLPR, DRD2Tag1A**

Ген	Аллели	Динамика состояния		Отношение шансов (доверительный интервал)
		улучшение или без изменений	ухудшение	
DRD2	A1+	13	12	1,44 (0,46–4,52)
	A1–	14	9	
COMT	Met+	19	17	1,61 (0,45–5,76)
	Met–	9	5	
HTTLPR	S+	10	15	7,5 (1,72–32,8)
	S–	15	3	

## □ Оригинальные научные публикации

По влиянию на динамику состояния значимо оказалось носительство S аллеля гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR): у носителей короткого S аллеля чаще в дальнейшем наблюдалось ухудшение психического состояния и социального функционирования, в отличие от носителей генотипа L/L.

По данным различных исследователей носительство короткого аллеля S гена переносчика серотонина связано со склонностью к тревоге и депрессии, нарушениям эмоциональной реакции на стресс [14]. В то же время ряд исследований показывает, что носители аллеля S лучше выполняют когнитивные тесты, тесты на принятие решений, чем носители генотипа L/L. Так, носители аллеля S лучше справлялись с тестами исполнительских функций (тест Струпа, Висконсинский тест сортировки карточек), удержания внимания и когнитивного контроля [5, 16]. Полученные нами ранее данные [3] по лучшему когнитивному функционированию (по большинству изучаемых параметров) у носителей генотипа L/L отличаются от результатов, полученных другими исследователями [5, 16]. Возможно, это связано со спецификой выборки (лица, имеющие клинически высокий риск развития психоза), тогда как зарубежные исследователи в основном изучали здоровых лиц. Худшие показатели зрительной памяти, исполнительских функций, быстрой обработки визуальной информации и оперативной памяти у носителей аллеля S в изучаемой группе возможно связаны с эмоциональными нарушениями, часто присутствующими на «продромальном» этапе шизофрении.

Таким образом, имеют место худшие исходы (развитие психических расстройств психотического и непсихотического регистра, снижение социальной адаптации) при синдроме риска первого психоза у носителей S аллеля полиморфного локуса гена 5-HTTLPR, наряду с отсутствием связи между данным полиморфизмом и показателем перехода в психоз. Полученные нами данные о нарушениях в регуляции серотонинового обмена свидетельствуют о значимости сопутствующих нарушений эмоций (тревога, депрессия) при синдроме риска первого психоза. Клинические наблюдения о коморбидности синдрома ослабленного психоза с тревожными и депрессивными расстройствами приводились рядом исследователей [10]. Нами показаны молекулярно-генетические основы этой связи при клинически высоком риске развития психоза. Использование лекарственных средств, направленных на обмен серотонина (например, антидепрессантов ингибиторов обратного захвата серотонина) при синдроме риска первого психоза, может способствовать лучшим исходам за счет снижения уровня тревоги, нормализации настроения и улучшения способности справляться со стрессом.

### Литература

1. Голимбет, В. Е., Коровайцева Г. И., Брусов О. С. и др. Функциональное состояние серотонинергической системы и полиморфизм 5-HTTLPR гена переносчика серотонина у больных шизофренией / Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 2. – С. 251–256.
2. Скугаревская, М. М., Голоенко И. М. Генетический полиморфизм DRD2TagA1 как фактор формирования эндотипов шизофрении в группе клинически высокого риска развития психоза / Здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 4–8.
3. Скугаревская, М. М., Голоенко И. М., Кондратенко А. С. Генетические аспекты синдрома риска первого психоза: полиморфизм гена белка переносчика серотонина нейрокognition / Медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 39–43.

4. Скугаревская, М. М., Голоенко И. М., Скугаревский О. А. Когнитивное функционирование у лиц с клинически высоким риском развития психоза в зависимости от полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы / Здравоохранение. – 2013. – № 8. – С. 4–9.
5. Borg, J., Henningsson S., Saijo T. et al. Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1a receptor binding in humans / International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 12. – P. 783–792.
6. Bousman, A. C., Yung A. R., Pantelis C. et al. Effects of NRG1 and DAOA genetic variation on transition to psychosis in individuals at ultra-high risk for psychosis / Transl Psychiatry (2013) 3, e251; doi: 10.1038/tp.2013.23.
7. Doi, N., Hoshi Y., Itokawa M. et al. Persistence criteria for susceptibility genes for schizophrenia: a discussion from an evolutionary viewpoint / Plos ONE. – 2009. – Vol. 4 (11): e7799, doi:10.1371/journal.pone.0007799.
8. Flint, J., Munafò M. The endophenotype concept in psychiatric genetics // Psychological Medicine. – 2007. – Vol. 37. – P. 163–180.
9. Fusar-Poli, P., Bonoldi I., Yung A. R. et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk / Arch Gen Psychiatry. – 2012. – Vol. 69 (3). – P. 220–229.
11. Fusar-Poli, P., Nelson B., Valmaggia L. et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis / Schizophrenia Bulletin. – 2014. – Vol. 40 (1). – P. 120–131.
10. Golimbet, V. E., Aksenova M. G., Abramova L. I. et al. Dopamine receptor gene (DRD2) polymorphism in patients with endogenous psychoses with regard to their clinical heterogeneity / Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova. – 2001. – Vol. 101 (11). – P. 50–53.
12. Harado, M., Uchimura N., Abe H. et al. A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in meyamphetamine psychosis / Ann N Y Sci. – 2004. – Vol. 1025. – P. 307–315.
13. Hranilovic, D., Schwab S. G., Jernej B. et al. Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings / Mol Psychiatry. – 2000. – Vol. 5 (1). – P. 91–95.
14. Kenna, G. A., Roder-Hanna N., Leggio L. et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy / Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – № 5. – P. 19–35.
15. Konneker, T. I., Crowley J. J., Quackenbush C. R. et al. No association of the serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 with schizophrenia or neurocognition / Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2010. – Vol. 153B(5). – P. 1115–1117.
16. Madsen, K., Errizoe D., Mortensen E. L. et al. Cognitive function is related to fronto-striatal serotonin transporter levels A brain PET study in young healthy subjects / Psychopharmacology. – 2011. – Vol. 213. – P. 573–581.
17. Shi, J., Gershon E., Liu C. Genetic associations with schizophrenia: meta-analysis of 12 candidate genes / Schizophrenia Res. – 2008. – Vol. 104 (1–3). – P. 96–107.
18. Williams, H., O'wem M., O'Donovan M. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? // Schizophrenia Bulletin. – 2007. – Vol. 33 (N.3). – P. 635–641.
19. Zabolni, G., Jonsson E. G., Gizatullin R et al. Haplotype analysis confirms association of the serotonin transporter (5-HTT) gene with schizophrenia but not with major depression / Am. J. Med. Genet B neuropsychiatr Genet. – 2008. – Vol. 147. – P. 301–307.

Поступила 26.05.2014 г.