

М.М. Скугаревская, И.М. Голоенко, А.С. Кондратенко

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА РИСКА ПЕРВОГО ПСИХОЗА: ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА БЕЛКА ПЕРЕНОСЧИКА СЕРОТОНИНА И НЕЙРОКОГНИЦИИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

Синдром риска первого психоза представляет собой новое понятие в современной психиатрии и является отражением «продрома» шизофрении. Полиморфизм гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) связан с развитием ряда психических расстройств, в том числе шизофрении. На примере белорусской популяции проведено изучение данного полиморфизма в группах клинически высокого риска развития психоза и здоровых лиц. Статистически достоверных различий по распределению генотипов и аллелей между группами не получено. Выявлена связь полиморфизма гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) с когнитивным функционированием по тестам батареи CANTAB в группе клинически высокого риска психоза. Носительство аллеля S гена переносчика серотонина ассоциировано с худшими показателями зрительной памяти, скорости реакции, исполнительских функций, быстрой обработки визуальной информации и оперативной памяти, а также большей импульсивностью в принятии решений.

Ключевые слова: синдром риска первого психоза, шизофрения, переносчик серотонина, полиморфизм, 5-HTTLPR, когнитивные функции.

М.М. Skugarevskaya, I.M. Goloenko, A.S. Kondratenko

GENETIC ASPECTS OF THE RISK SYNDROME FOR FIRST PSYCHOSIS: GENETIC POLYMORPHISM OF THE SEROTONIN TRANSPORTER PROTEIN AND NEUROCOGNITION

The risk syndrome for first psychosis is a new concept in contemporary psychiatry and is a reflection of the “prodrome” schizophrenia. Polymorphisms of the serotonin transporter (5-HTTLPR) associated with the development of several mental disorders, including schizophrenia. This polymorphism was studied on the example of the Belarusian population in groups of clinically high risk for psychosis subjects and healthy individuals. No significant differences were found in the distribution of alleles or genotypes between the groups. An association of polymorphism of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) with cognitive functioning tests on batteries CANTAB was found. S allele carriers performed worse in visual memory, reaction speed, executive functions, the rapid visual information processing and working memory tasks, as well as greater impulsivity in decision-making.

Key words: the risk syndrome for first psychosis, schizophrenia, serotonin transporter, high risk of psychosis, 5-HTTLPR, cognitive function.

Синдром риска первого психоза (син. состояние риска развития психоза, синдром ослабленных психотических симптомов, крайне высокий риск развития психоза) является относительно новым понятием в современной психиатрии и отражает тенденцию к максимально ранней диагностике психических расстройств и оказанию помощи на ранних этапах. Предпосылкой выделения данных состояний является наличие продрома при шизофрении, то есть стадии заболевания, при которой встречаются неспецифические, ранние симптомы, которые указывают на заболевание до того, как оно манифестирует в своей полной картине.

Диагностика синдрома риска первого психоза осуществляется преимущественно на основании таких клинических симптомов, как ослабленные продуктивные, негативные симптомы, когнитивные нарушения. Подробнее информация изложена в других публикациях [4]. Выделение состояний клинически высокого риска позволяет с существенно большей достоверностью предсказывать развитие психоза, чем при оценке риска на основании наличия ближайших родственников, больных шизофренией.

Учитывая высокую значимость генетических факторов в развитии шизофрении и близких ей расстройств,

закономерным является изучение полиморфизма генов, отвечающих за метаболизм нейротрансмиттеров, у лиц, имеющих клинически высокий риск развития психоза. К генетическим мутациям, оказывающим влияние на развитие ряда психических расстройств, относится полиморфизм 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) гена белка переносчика серотонина. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) является одним из основных нейромедиаторов, участвующих в регуляции настроения, агрессивности, аддиктивного поведения, болевой чувствительности и др. [1]. Дисфункция серотонинергической системы показана у больных шизофренией, депрессивными, тревожными расстройствами, суицидальным поведением, алкогольной зависимостью, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и др. [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 гена переносчика серотонина больше, чем при

Клинический обзор

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR) в сравниваемых группах

полиморфизм	РП N (%)	КГ N (%)
Генотипы		
S/S	14 (12,7)	16 (14,8)
S/L	49 (44,5)	50 (46,3)
L/L	47 (42,7)	42 (38,9)
Всего	110 (100)	108 (100)
Аллели	частота	частота
S	0,35	0,38
L	0,65	0,62

носителем 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 исследований, однако данные остаются противоречивыми [10, 12, 17]. В психиатрии ввиду сложности изучаемых феноменов перспективным является исследование эндофенотипов – промежуточных вариантов между генотипом и фенотипом (заболеванием). 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 [9]. К возможным эндофенотипам шизофрении относят нейрокогнитивные изменения. Когниции – это психические процессы, участвующие в познании окружающего мира, к ним относятся внимание, память, восприятие, продукция и понимание речи, обучаемость, мышление, исполнительские функции и др. Нейрокогнитивными называют любые формы когниций, функционирование которых связано с определенной областью мозга. Исследования последнего десятилетия показали предшествующую началу заболевания когнитивную дисфункцию по показателям интеллекта и по отдельным когнитивным параметрам (память, внимание, исполнительские функции) [2]. К нейрокогнитивным изменениям, характерным для шизофрении, относятся изменения в семи областях: внимания, скорости обработки информации (процессинга), оперативной памяти, вербального научения, зрительного научения, мышления / решения проблем и социальных когниций [14].

С целью изучения связи генетического полиморфизма гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR) с риском развития шизофрении нами было проведено клиническое обсервационно-аналитическое контролируемое исследование с формированием исследовательских групп методом направленного отбора. В соответствии с дизайном и целями исследования было сформировано две группы: группа высокого риска раз-

вития психоза (РП) и контрольная группа психически здоровых лиц (КГ). Все обследуемые были мужского пола.

В группу риска развития психоза (n=110, средний возраст 20,36±0,22 лет) вошли лица с наличием либо ослабленных психотических симптомов, отражающих высокую вероятность развития психоза в ближайшем будущем (1-2 года) (согласно критериям крайне высокого риска, UHR), либо базисных симптомов, характерных для более ранней продромальной фазы заболевания (согласно критериям когнитивно-перцептивных нарушений COPER, оценка которых производилась с использованием Инструмента по оценке риска развития шизофрении (The Schizophrenia Proneness Instrument, SPI-A)) [16]. Лица в эту группу набирались из числа проходивших обследование в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья перед призывом на срочную военную службу.

В контрольную группу вошли психически здоровые лица без психотических эпизодов в анамнезе из общей популяции (n=108, средний возраст 21,54±0,15 лет).

При проведении молекулярно-генетического исследования материалом для выделения ДНК и выявления мутации гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR) являлись высушенные пятна цельной венозной крови на фильтровальных носителях. Генотипирование по полиморфным аллелям исследованных локусов проводилось с применением ПЦР-анализа.

С помощью компьютеризированных методик Кембриджской нейропсихологической батареи (англ., Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, сокращенно CANTAB) оценивались следующие нейрокогнитивные функции: (1) исполнительские функции, оперативная память и планирование (тесты «Переключение фигура/фон» (Intra-Extra Dimensional Set Shift (IED)), «Пространственная оперативная память» (Spatial Working Memory (SWM)), «Кембриджские чулки с одним прикосновением» (One Touch Stocking of Cambridge (OTS)); (2) зрительная память (тест «Заучивание парных ассоциаций» (Paired Associates Learning (PAL)); (3) внимание (тесты «Время реагирования» (Reaction Time (RTI)), «Быстрая обработка визуальной информации» (Rapid Visual Information Processing (RVP)); (4) принятие решений и контроль реакции («Тест на оценку сбора информации» (Information Sampling Task (IST)).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17.0, калькулятора для генетических исследований (Calculator for confidence intervals of odds ratio on-line). Использовались методы непараметрической статистики (при сравнении двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни).

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма гена белка переносчика серотонина (5-HTTLPR) представлено в таблице 1.

Распределение частот генотипов в обеих группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (для РП $\chi^2=0,03$, $p>0,05$; для КГ $\chi^2=0,05$, $p>0,05$). Для анализа использовали общую модель наследования, которая не выявила достоверных различий по распределению частот аллелей и генотипов полиморфного локуса (5-HTTLPR) между контрольной группой и группой риска развития психоза ($p>0,05$).

Также не было различий по частоте генотипов и

аллелей при сравнении РП, КГ с группой больных шизофренией (данные взяты из работы Голимбет В.Е. с соавторами, 2010 г.: n=58, этнически русские, генотип S/S человек (18,9%), генотип S/L 20 человек (34,5%), генотип S/S 27 человек (46,6%)) [1].

Подобные результаты согласуются с теорией малого эффекта генетических полиморфизмов при многофакторных полигенных болезнях человека, когда большинство генов-кандидатов шизофрении при оценке вклада однонуклеотидного полиморфизма не достигают критических величин, то есть не являются единственными достоверными факторами риска.

Для анализа влияния полиморфизма 5-HTTLPR на нейрокогнитивные параметры, часто расцениваемые как эндофенотип шизофрении (нарушение исполнительских функций, пространственной оперативной памяти, распознавания эмоциональных выражений лиц и др.) нами было проведено изучение влияния носительства аллеля S на нейрокогнитивные параметры в группе развития психоза.

В целом, как видно из таблицы носительство аллеля S гена переносчика серотонина ассоциировано с худшими показателями зрительной памяти (тест PAL), скорости реакции (тест RTI), исполнительских функций (тест IED), быстрой обработки визуальной информации

и оперативной памяти (тест RVP), а также большей импульсивностью в принятии решений (тест IST).

Оценка исполнительских функций, отражающих в первую очередь функцию префронтальных отделов коры, производилась на основании тестов IED (аналога широкого используемого в исследованиях Висконсинского теста сортировки карточек), теста OTS и SWM теста, при выполнении последнего также значима роль оперативной памяти.

Исполнительские функции (executive functions)- это общий термин, обозначающий когнитивные процессы высшего порядка, которые регулируют, контролируют и организуют другие когнитивные функции, такие как планирование, рабочую память, внимание, гибкость, переключаемость и др. По показателям исполнительских функций, нарушение которых является характерным для больных шизофренией, выявлены худшие показатели (большее количество ошибок, в первую очередь персеверативных, большее количество попыток для выполнения задания в тесте IED) у носителей аллеля S. По тестам OTS и SWM различий не выявлено.

Оперативная (рабочая) память в нашем исследовании оценивалась не изолированно, а в рамках тестов SWM и RVP. Исследования последних лет на здоровых лицах показывают связь полиморфизма 5-HTTLPR с

Таблица 2. Нейрокогнитивный профиль в зависимости от носительства аллеля S гена белка переносчика серотонина

	Отсутствие аллеля S (генотип L/L)	Носительство аллеля S	Достоверность различий (p)
	Среднее (ст.откл.)	Среднее (ст.откл.)	
Зрительная память			
PAL (всего попыток)	9,93 (1,82)	11,22 (2,47)	0,021
PAL (всего ошибок)	4,70 (4,88)	8,08 (7,29)	0,036
Время реакции			
RTI	319,87 (42,66)	367,85 (95,46)	0,022
Исполнительские функции			
IED (ошибки)	18,89(11,84)	24,22 (10,02)	0,043
IED (персевер. ошибки)	11,14(10,76)	16,81 (11,02)	0,017
IED (попытки)	82,86(19,09)	90,81 (14,15)	0,036
OTS (верно)	1,28 (0,23)	1,38 (0,37)	0,377
SWM (ошибки всего)	18,18(22,91)	18,72 (17,43)	0,556
Импульсивность			
IST (время решения)	915,58 (332,0)	731,87 (255,94)	0,016
IST (к-во откр. квадратов)	10,93 (5,68)	13,78 (5,46)	0,034
IST (вероятность)	0,74 (0,13)	0,79 (0,11)	0,065
Быстрая обработка визуальной информации + оперативная память			
RVP (верно)	237,92 (10,44)	244,06 (12,59)	0,318
RVP (пропуски)	9,24 (5,73)	13,17(5,71)	0,019
RVP (скорость)	425,23 (156,65)	464,52 (147,3)	0,036

Клинический обзор

объемом рабочей памяти с лучшими показателями у носителей аллеля S [6]. Также нарушения рабочей памяти являются характерными для больных шизофренией. По нашим данным достоверных различий по пространственной рабочей памяти (SWM) между носителями различных генотипов не выявлено, тогда как с тестом RVP по скорости и точности лучше справлялись носители генотипа L/L.

Для оценки особенностей принятия решений и контроля ответной реакции (импульсивности) нами использовался тест на оценку сбора информации (IST). Данный тест разработан для оценки обработки информации (процесса ее сбора и оценивания), предшествующей принятию решения. Недостаточная обработка информации означает, что решения будут приниматься без веских на то оснований, а, следовательно, правильность окончательного решения будет снижена. По результатам теста IST показано, что носители аллеля S принимали решение быстрее, но при этом собирали больше информации перед принятием решения («количество открытых квадратов»). Вероятность, при которой принимались решения, была несколько выше у носителей аллеля S (статистически недостоверно). Импульсивность не относится к характеристикам, связанным с шизофренией, однако значима при развитии зависимого поведения, в т.ч. зависимости от алкоголя. Нами ранее показано, что существенная доля пациентов, первоначально расцененных как имеющие клинически высокий риск развития психоза, в катамнестическом наблюдении имели проблемы с употреблением психоактивных веществ (психотического и непсихотического регистра), часто в сочетании с аутоагрессивным поведением [5]. Также наши данные согласуются с результатами исследования Копытова А.В. в белорусской популяции, показавшим связь быстрого формирования алкогольной зависимости у подростков и молодых мужчин с носительством генотипа L/L гена переносчика серотонина [3].

По данным различных исследователей носительство короткого аллеля S гена переносчика серотонина связано со склонностью к тревоге и депрессии, нарушениям эмоциональной реакции на стресс [11]. 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 [7, 13]. При принятии решений носители аллеля S также лучше выполняли задания на зрительное планирование, большее внимание уделяли вероятности выигрыша в тестах на гемблинг, менее склонны были к рискованным финансовым операциям [8, 15].

Полученные нами данные по лучшему когнитивному функционированию (по большинству изучаемых параметров) у носителей генотипа L/L отличаются от результатов, полученных зарубежными исследователями. 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 носи-

телей аллеля S в изучаемой группе возможно связаны с эмоциональными нарушениями, часто присутствующими на «продромальном» этапе шизофрении.

Таким образом, проведенное исследование полиморфизма гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) среди лиц мужского пола, соответствующих критериям клинически высокого риска развития психоза, в белорусской популяции позволяет сделать следующие выводы:

- Отсутствуют различия в распределении частот генотипов и аллелей по изучаемому полиморфизму между лицами с высоким клиническим риском развития психоза и психически здоровыми субъектами;
- Полиморфизм 5-HTTLPR оказывает модулирующее влияние на когнитивные функции у лиц с клинически высоким риском развития психоза;
- Носительство аллеля S гена переносчика серотонина в изучаемой группе ассоциировано с худшими показателями зрительной памяти, скорости реакции, исполнительских функций (тест IED), быстрой обработки визуальной информации и оперативной памяти;
- Носительство генотипа L/L гена переносчика серотонина в изучаемой популяции ассоциировано с большей импульсивностью и недостаточным сбором информации в принятии решений
- Носительство аллеля S ассоциировано с эндофенотипом шизофрении.

Литература

1. Голиббет, 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. Джонс, П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: Клиническое руководство / Под общ. ред. проф. С.Н. Мосолова. - М.: МЕДпресс. - информ, 2008. - 192 с.
3. Копытов, А.В. Клинико-генетические аспекты раннего алкоголизма у мужчин: монография/ А.В. Копытов. - Минск: Изд. центр. БГУ, 2012ю - 479 с.
4. Скугаревская, М.М. Продром шизофрении. Оценка риска развития психоза./ Психиатрия. №4(06). 2009.-стр. 71-79.
5. Скугаревская, М.М., Старцев А.И. Синдром риска первого психоза: катамнестическая оценка поступлений в РНПЦ психического здоровья. / Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. Приложение - 2013. - с. 102-107.
6. Anderson, D.E., Bell T.A., Awh E. Polymorphisms in the 5-HTTLPR gene mediate storage capacity of visual working memory. / Journal of cognitive neuroscience. - 2012. - V.25 (5). - p. 1069-1076.
7. Borg, J., Henningson 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. - V.12. - p.783 - 792.
8. Crisan, L.G., Pana S., Vulturar R. Et al. Genetic contributions of the serotonin transporter to social learning of fear and economic decision making. / Social Cognitive and Affective Neuroscience. - 2009. - V.4. - p.399 - 408.
9. Flint, J., Munafò M. The endophenotype concept in psychiatric genetics. / Psychological Medicine. - 2007. - Vol.37. - p. 163-180.
10. 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. - V.5(1). - p.91-95.
11. 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.

12. *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. - V.153B(5). - p.115-1117.

13.13. *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. - V.213. - p.573-581.

14. *Neurocognition and social cognition in schizophrenia*

patients: basic concepts and treatment. / volume editors, V.Roder, A.Medalia . - Karger: 2010.- 178 p.

15. *Roiser, J.P., Rogers R.D., Cook I.J., Sahakian B.J.* The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. / Psychopharmacology. - 2006. - V.188. - p.213-227.

16. *Schultze-Lutter, F., Addington J., Ruhrmann S., Klosterkötter J.* Schizophrenia Prediction Instrument, Adult version (SPI-A). -Giovanni Fioriti s.r.l.,Rome, - 2007. - 92 p.

17. *Zaboli, 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 neuropsychiatry Genet. - 2008. - V.147. - P.301-307.

Поступила 25.03.2013 г.