

В. Г. Обьедков¹, В. Н. Сидоренко¹, А. П. Гелда², О. Д. Левданский³, И. М. Голоенко³

ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ИСХОДОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ДИАДАХ МАТЬ-ПЛОД В СЕМЬЯХ СО ЗНАЧИТЕЛЬНО РАЗНЫМ ХАРАКТЕРОМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ ДАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»²,
Институт генетики и цитологии НАН Беларуси³

В статье рассматривается детерминация различных по тяжести конечных состояний при шизофрении в зависимости от генетического полиморфизма системы глутатиона. Исследованная выборка пациентов с шизофренией дополнительно разделена на подгруппы в зависимости от данных о наследственной отягощенности шизофренией. Вопреки базовой гипотезе о связи нефункциональных аллелей генов *GSTM1/GSTT1* с более тяжелым уровнем шизофренического процесса, получены результаты о том, что напротив нулевые аллели генов *GSTM1/GSTT1* связаны с более благоприятным исходом. Авторы ищут и находят теоретическое объяснение данному факту в избыточной активности системы плацентарного глутатиона у лиц с шизофренией, гомозиготных по *GSTM1/GSTT1*, реализуемой в результате активности ферментов системы глутатиона в период гестации.

Ключевые слова: шизофрения, неблагоприятный исход, акушерский анамнез.

V. G. Obyedkov, V. N. Sidarenka, A. P. Gelda, O. D. Levdanskaya, I. M. Goloenko

DEPENDENCY OF SCHIZOPHRENIA OUTCOME SEVERITY ON GLUTATHION SYSTEM GENE POLYMORPHISM IN DYAD MOTHER-FETUS IN FAMILIES WITH DIFFERENT GENETIC BURDEN OF THAT DISEASE

The article describes the linkage between schizophrenia outcomes with different severity and the genetic polymorphism of glutathione system. The main sample with schizophrenia patients was additionally subdivided into two groups depending on their family history. The results have disproved the basic hypothesis regarding the linkage between nonfunctional *GSTM1/GSTT1* gene alleles and the more severe schizophrenia process and revealed their linkage with more favorable disease outcome. The authors explain this fact by suggesting the overactivity of placental glutathione system in schizophrenia patients who are homozygous for *GSTM1/GSTT1* genes alleles due to high activity of glutathione during gestational period.

Key words: schizophrenia, poor outcome, obstetric anamnesis.

Несмотря на многочисленные исследования по изучению ряда полиморфизма генов, положительно участвующих в той или иной степени в развитии шизофренического процесса, данные о связи определенных аллельных форм генов с шизофренией часто противоречивы. Очевидным становится факт отсутствия «главного гена», вызывающего шизофрению, и бесспорным в настоящее время является только мультифакторная природа заболевания [1, 4, 13]. Спровоцировать развитие заболевания может неблагоприятное сочетание генетических, акушерско-гинекологических (через материнско-эмбриональные механизмы уязвимости к пренатальной окружающей среде), социально-демографических и др. факторов.

Целью данного исследования являлось выявление зависимости между полиморфизмом генов системы биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* у страдающих шизофренией и их матерей, качеством исходных состояний, риском заболеть шизофренией и психопатологической наследственной отягощенностью и отягощенностью шизофренией. Различные фрагменты настоящего исследования публиковались ранее [1, 3–5, 11–12]. Материалы исследования излагаются в двух взаимодополняющих сообщениях.

Материал и методы

Дизайн – открытое рандомизированное сравнительное проспективное с параллельными группами с ретроспективным клинико-эпидемиологическим исследованием (по архивному материалу) и стандартным структурированным психиатрическим интервью для верификации клинической формы и типа течения шизофренического процесса, типа и тяжести личностного дефекта при выборе формализованного критерия разграничения тяжести шизофренического дефекта по исследовательским категориям, ориентированным на прогрессивность болезненного процесса: легкий дефект личности (легкий уровень исхода) – «эпизодическое течение с прогрессивным развитием дефекта», тяжелый (тяжелый уровень исхода) – «непрерывное течение» или «эпизодическое течение со стабильным дефектом» [6].

Выборки семей пациентов с шизофренией и контроля семей психически здоровых лиц формировались случайным методом из популяции жителей г. Минска [2]. Пошаговые действия отбора и формирования выборок исследования подробно изложены в предыдущем сообщении. Стандартизация исследования обеспечивалась заполнением специально разработанного регистрацион-

ного бланка, в который вносились искомые исследовательские показатели.

У участвующих в исследовании лиц проводился забор 3–5 мл венозной крови с последующим выделением тотальной ДНК из лейкоцитов [Mathew S. C., 1984] и созданием ДНК-банка. Генотипирование по генам GSTT1 (ген глутатион-Т1-трансферазы) проводили методом ПЦР-анализа с набором специфических праймеров [Sirnsek S. et al., 1995]. Детекция результатов электрофоретического разделения фрагментов осуществлялась в УФ свете с помощью трансиллюминатора Vilber Lourmat, результаты фиксировались на цифровую камеру Nikon 2100. Полученная исследовательская генетическая информация кодировалась по общепринятому цифровому принципу и вносилась в разработанную компьютерную базу данных, представленную в программе MS Excel.

Результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов статистических программ MS Excel и SPSS, в том числе включая расчет величин относительного риска (RR) с доверительным интервалом (ДИ), отношения шансов (OR) и при сравнении методом альтернативного варьирования расчет величин критерия t-Стьюдента и критерия χ^2 (хи-квадрат) с расчетом величин оценки тесноты связи (нормированного коэффициента сопряженности Пирсона – $C_{\text{норм}}$). Достоверность результатов исследования оценивали при $P < 0,05$.

Основная выборка исследования: 101 пациент параноидной шизофренией (31,6±0,8 лет), из них 51 пациент шизофренией с легким уровнем исходов (20 мужчин и 31 женщина) и 50 с тяжелым уровнем (28 мужчин и 22 женщины), контрольная – 50 (16 мужчин и 34 женщины) психически здоровых лиц в контроле (22,3±0,5 лет).

Выборка пациентов шизофренией с легким дефектом личности нозологически была представлена параноидной шизофренией эпизодического течения с нарастающими личностными дефективными изменениями

(100,0%; $p < 0,001$), а выборка пациентов шизофренией с тяжелым дефектом – параноидной непрерывной шизофренией (78,0%; $p < 0,001$) и параноидной эпизодического течения со стабильным личностным дефектом (22,0%; $p < 0,001$).

Среди пациентов параноидной шизофренией с тяжелым дефектом личности на 3,3 года раньше фиксировались возраст дебюта заболевания (20,0±0,7 лет против 23,3±0,6 лет; $t = 3,579$, $p < 0,001$) и в 2 раза продолжительнее к моменту включения пациентов в исследование страдание заболеванием (11,3±0,9 лет против 6,7±0,9 лет; $t = 3,614$, $p < 0,001$) со значимо большим числом обострений болезни (10,7±1,0 против 3,7±0,4 случаев; $t = 6,499$, $p < 0,001$) и более высоким уровнем инвалидизации (в 88,0% против 27,5% случаев; $p < 0,001$), включая с выходом на инвалидность в более молодом возрасте (в среднем возрасте 25,0±0,9 лет против 28,9±1,7 лет; $p < 0,05$).

То есть клинические особенности проявления болезни в анализируемых выборках пациентов шизофренией с разным уровнем исходных состояний соответствовали классическому стандарту прогрессивности шизофренического процесса и свидетельствовали об адекватности подбора выборок пациентов параноидной шизофренией в контексте дифференциации легкого и тяжелого личностного дефекта.

Результаты и обсуждение

Анализ частоты встречаемости различных генотипов по GSTT1.

Когорты матерей и детей. В сопоставлении с контролем достоверного распределения частот генотипов по аллелям гена GSTT1 (таблица 1) в общих выборках матерей и их страдающих шизофренией детей не получено. В дифференциации по фактору наследственной психопатологической отягощенности (и по шизофрении) подвыборках матерей пробандов и страдающих шизофренией их детей частотное распределение генотипов по аллелям гена GSTT1 определялось статистически значимым ($P < 0,05-0,001$).

Таблица 1. Частота встречаемости различных генотипов по гену GSTT1 (%)

Алели гена GSTT1	Матери		Дети	
	0	+	0	+
Контроль – здоровые семьи (n = 50)	28,0	72,0	20,0	80,0
Выборки семей пациентов с шизофренией:				
общая выборка (n = 100)	16,0	84,0	17,2	82,8
выборка «легкий дефект» (n = 50)	16,0	84,0	18,0	82,0
выборка «тяжелый дефект» (n = 50)	16,0	84,0	16,3	83,7
	$(\chi^2 = 3,00$ и $P = 0,22$; $C_{\text{норм.}} = 0,17$) ¹		$(\chi^2 = 0,23$ и $P = 0,90$; $C_{\text{норм.}} = 0,05$) ¹	
Выборки семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 65)	21,5	78,5	26,6	73,4
выборка «легкий дефект» (n = 33)	18,2	81,8	27,3	72,7
выборка «тяжелый дефект» (n = 32)	25,0	75,0	25,8	74,2
	$(\chi^2 = 7,71$ и $P = 0,03$; $C_{\text{норм.}} = 0,29$) ¹		$(\chi^2 = 11,89$ и $P = 0,003$; $C_{\text{норм.}} = 0,38$) ¹	

Аллели гена GSTT1	Матери		Дети	
	0	+	0	+
Выборки семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 35)	5,7* ($X^2 = 6,69$; $P = 0,01$)	94,3*	0,0* ($X^2=7,93$; $P=0,005$)	100,0*
выборка «легкий дефект» (n = 17)	11,8	88,2	0,0* ($X^2 = 4,00$; $P = 0,05$)	100,0*
выборка «тяжелый дефект» (n = 18)	0,0* ($X^2 = 6,35$; $P = 0,01$)	100,0*	0,0* ($X^2 = 4,22$; $P = 0,04$)	100,0*
	(X ² = 7,48 и P = 0,000; C _{норм.} = 0,35) ¹		(X ² = 7,93 и P = 0,000; C _{норм.} = 0,36) ¹	
Выборки семей пациентов с шизофренией с наследственной отягощенностью шизофренией:				
общая выборка (n = 23)	0,0* ($X^2 = 7,97$; $P = 0,005$)	100,0*	0,0* ($X^2 = 5,33$; $P=0,02$)	100,0*
выборка «легкий дефект» (n = 11)	0,0* ($X^2 = 4,00$; $P = 0,05$)	100,0*	0,0	100,0
выборка «тяжелый дефект» (n = 12)	0,0* ($X^2 = 4,34$; $P = 0,04$)	100,0*	0,0	100,0
	(X ² = 7,97 и P = 0,000; C _{норм.} = 0,38) ¹		(X ² = 5,33 и P = 0,000; C _{норм.} = 0,32) ¹	
Контроль больных – выборки семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 65)	21,5	78,5	26,6	73,4
выборка «легкий дефект» (n = 33)	18,2	81,8	27,3	72,7
выборка «тяжелый дефект» (n = 32)	25,0	75,0	25,8	74,2
Выборки семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 35)	5,7* ($X^2 = 4,24$; $P = 0,04$)	94,3*	0,0* ($X^2 = 11,22$; $P = 0,001$)	100,0*
выборка «легкий дефект» (n = 17)	11,8	88,2	0,0* ($X^2 = 5,65$; $P = 0,02$)	100,0*
выборка «тяжелый дефект» (n = 18)	0,0* ($X^2 = 5,35$; $P = 0,02$)	100,0*	0,0* ($X^2 = 5,55$; $P = 0,02$)	100,0*
	(X ² = 5,70 и P = 0,13; C _{норм.} = 0,27) ²		(X ² = 11,25 и P = 0,01; C _{норм.} = 0,37) ²	

Примечания:

1. Выборки «легкий дефект», «тяжелый дефект» — семьи пациентов с шизофренией легкого/тяжелого типа сформировавшегося у пациента дефекта (уровня исхода).

2. *, **, *** – $P < 0,05-0,001$ при сопоставлении показателей (t-критерий Стьюдента).

3. X^2 , P – Хи-квадрат по Пирсону и его асимптотическая значимость (двухсторонняя); C_{норм.} — нормированный коэффициент сопряженности Пирсона.

4. ¹, ² – соответственно, статистические критерии оценки распределения генотипов по аллелям гена GSTM1 в семьях пациентов шизофренией с легким и тяжелым уровнями исходов против контроля семей здоровых и контроля семей пациентов с шизофренией.

Частота «нулевого» аллеля гена GSTT1 в здоровой популяции матерей и их детей встречалась реже, чем частота «нулевого» аллеля гена GSTM1 (у матерей в 28,0% против 62% и у потомства в 20,0% против 50,0%). Соотношение частот генотипов GSTT1 у здоровых и у страдающих шизофренией детей в общей выборке и в исследуемых подвыборках повторяет такое же у их матерей, чего не наблюдалось в отношении распределения генотипов по аллелям гена GSTM1.

В общей и в выборке семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом, включая в дифференцированных по уровню тяжести шизофренического процесса подвыборках, как у матерей, так и у их больных детей частоты нормального и мутантного аллелей гена GSTT1 не отличались от контроля, но на фоне преимущественно более низких уровней «нулевого» аллеля гена GSTT1 (у матерей в общей выборке семей пациентов с шизофренией

в 16,0% и у матерей в выборке семей с неотягощенным психопатологическим анамнезом в 21,5% случаев при 28,0% в контроле и, соответственно, у страдающего шизофренией потомства в 17,2% и 26,6% против 20,0% случаев в выборке контроля здоровых детей; $P > 0,05$).

Отличия в частоте встречаемости генотипов гена GSTT1 при сопоставлении с контролем отмечались в ситуациях наследственной психопатологической отягощенности (в том числе по шизофрении) и были обусловлены значительно более низким уровнем частоты «нулевого» аллеля гена GSTT1 (соответственно, более высоким уровнем нормального аллеля). В популяции матерей пациентов с шизофренией значимые различия фиксировались в общей (5,7%; $X^2 = 6,69$ и $P = 0,01$) и в выборке семей пациентов с тяжелым уровнем шизофренического исхода (0,0% случаев; $X^2 = 6,35$ и $P = 0,01$). В семьях со страдающим шизофренией ребенком с наследственной отягощенностью по шизофре-

нии у матерей не выявлялся «-» генотип по гену GSTT1, как впрочем и у больных шизофренией детей, рожденных в семьях с наследственной психопатологической отягощенностью ($P < 0,05-0,001$).

Вышеотмеченные особенности частот встречаемости генотипов по аллелям гена GSTT1 в выборках семей пациентов с шизофренией составляли основу различий распределения «нулевых» и нормальных аллелей гена у матерей и их больных детей в исследуемых выборках с неотягощенной и психопатологически отягощенной наследственностью. У матерей пробандов с психопатологически отягощенной наследственностью мутантный ген GSTT1 встречался в 3,8 раза реже (5,7% против 21,5%; $\chi^2 = 6,35$ и $P = 0,01$), или, соответственно, в 1,2 раз чаще нормальная аллель гена ($P < 0,01$). У матерей, имевших ребенка, страдающего шизофренией с тяжелым уровнем исхода, «-» генотип по гену GSTT1 не выявлялся (в 25,0% случаев в соответствующей вы-

борке матерей в семьях с неотягощенным психопатологическим анамнезом; $\chi^2 = 5,35$ и $P = 0,02$). У страдающих шизофренией детей с не отягощением по психопатологическому статусу «нулевая» аллель гена GSTT1 выявлялась в 25,8–27,3% случаев (в 0,0% случаев у больных детей с отягощенным психопатологическим анамнезом; $P < 0,05-0,001$).

Когорта мать/ребенок: сопоставление генотипа по гену GSTT1. В сопоставлении с контролем в исследуемых выборках семей пациентов с шизофренией не получено достоверных значений в распределении частот генотипов по аллелям гена GSTT1 мать/ребенок, несмотря на умеренно выраженную сопряженную связь (таблица 2; $C_{\text{норм.}} = 0,43$) в выборке семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом и с явно выраженной тенденцией стремления к достоверности ($\chi^2 = 11,76$ и $P = 0,07$).

Таблица 2. Частота встречаемости семей с различным сочетанием генотипов по гену GSTT1 у матери и ребенка (%)

Алели гена GSTT1	Соотношение генотипов по аллелям гена GSTT1 мать/ребенок			
	0/0	+/0	+/+	0/+
Контроль – здоровые семьи (n = 50)	14,0	6,0	66,0	14,0
Выборки семей пациентов с шизофренией:				
общая выборка (n = 98)	9,2	8,2	75,5	7,1
выборка «легкий дефект» (n = 49)	10,2	8,2	75,5	6,1
выборка «тяжелый дефект» (n = 49)	8,2	8,2	75,5	8,2
$(\chi^2 = 3,18; P = 0,79; C_{\text{норм.}} = 0,18)^1$				
Выборки семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 63)	14,3	12,7	65,1	7,9
выборка «легкий дефект» (n = 32)	15,6	12,5	68,8	3,1
выборка «тяжелый дефект» (n = 31)	16,1	12,9	61,3	9,7
$(\chi^2 = 3,86; P = 0,70; C_{\text{норм.}} = 0,22)^1$				
Выборки семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 35)	0,0* $(\chi^2 = 5,34; P = 0,02)$	0,0	94,3	5,7
выборка «легкий дефект» (n = 17)	0,0	0,0	88,2	11,8
выборка «тяжелый дефект» (n = 18)	0,0	0,0	100,0** $(\chi^2 = 8,16; P = 0,004)$	0,0
$(\chi^2 = 11,76; P = 0,07; C_{\text{норм.}} = 0,43)^1$				
Выборки семей пациентов с шизофренией с наследственной отягощенностью шизофренией:				
общая выборка (n = 23)	0,0	0,0	100,0*** $(\chi^2 = 10,19; P = 0,001)$	0,0
выборка «легкий дефект» (n = 11)	0,0	0,0	100,0* $(\chi^2 = 5,19; P = 0,02)$	0,0
выборка «тяжелый дефект» (n = 12)	0,0	0,0	100,0* $(\chi^2 = 5,62; P = 0,02)$	0,0
$(\chi^2 = 10,19; P = 0,12; C_{\text{норм.}} = 0,43)^1$				
Контроль больных – выборки семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 63)	14,3	12,7	65,1	7,9
выборка «легкий дефект» (n = 32)	15,6	12,5	68,8	3,1
выборка «тяжелый дефект» (n = 31)	16,1	12,9	61,3	9,7
Выборки семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 35)	0,0* $(\chi^2 = 5,51; P = 0,02)$	0,0* $(\chi^2 = 4,84; P = 0,03)$	94,3* $(\chi^2 = 10,38; P = 0,001)$	5,7
выборка «легкий дефект» (n = 17)	0,0	0,0	88,2	11,8
выборка «тяжелый дефект» (n = 18)	0,0	0,0	100,0** $(\chi^2 = 9,23; P = 0,002)$	0,0
$(\chi^2 = 9,45; P = 0,15; C_{\text{норм.}} = 0,36)^2$				

Примечание: см. таблицу 1.

При проведенном анализе отдельно по каждому рассматриваемому генотипу по аллелям гена GSTT1 мать/ребенок достоверность сопоставления с контролем отмечена в семьях с психопатологической отягощенностью в общей выборке для «0/0» генотипа по аллелям гена GSTT1 мать/ребенок (0,0% против 14,0% в контроле; $X^2 = 5,34$ и $P = 0,02$) и для «+/+» генотипа в выборке семей пациентов с шизофренией с тяжелым уровнем исходов (100,0% против 66,0% в контроле; $X^2 = 8,16$ и $P = 0,004$), а также в семьях с наследственной отягощенностью по шизофрении для «+/+» генотипа по аллелям гена GSTT1 мать/ребенок как в общей выборке, так в дифференцированных по уровню тяжести шизофренического дефекта подвыборках (100,0% частота встречаемости при $P < 0,05$ и $P < 0,001$).

Таким образом, сочетанное действие факторов наследственной психопатологической отягощенности и «+» генотипа по гену GSTT1 у матери формируют основу для более высокого риска развития шизофрении у потомства ($RR = 1,2$; ДИ 1,03÷1,40 и $OR = 4,5$ для потомства заболеть шизофренией; $P < 0,05$), причем в прямой корреляционной сопряженности при наличии высокой (полной) тесноты связи с риском формирования неблагоприятного типа течения заболевания ($RR = 1,3$; ДИ 1,1÷1,63; $P < 0,05$). Направленность распределения генотипов гена GSTT1 у страдающего шизофренией потомства была схожей с таковой у их матерей. Более избыточное и высоко коррелирующее с неблагоприятным течением заболевания накопле-

ние «+» генотипа по гену GSTT1 отмечено в выборке страдающего шизофренией потомства с наследственной психопатологической отягощенностью ($P < 0,001$).

Шанс заболеть шизофренией у пробанда в семьях с психопатологической отягощенностью и генотипом «+/+» по аллелям гена GSTT1 мать/ребенок почти 9-кратный ($OR = 8,85$; ДИ 1,94÷40,42; $P < 0,001$). Причем в ситуации болезни риск развития неблагоприятной формы течения шизофрении выше, чем более благоприятной ($RR = 1,6$ против $RR = 1,3$ для менее прогрессирующего течения шизофрении).

Анализ по частоте генотипов GSTM1/GSTT1

Выборка матерей. Как видно из таблицы 3, распределение частот генотипов GSTM1/GSTT1 среди матерей пробандов и матерей контрольной группы психически здоровых лиц достоверно различались между собой (при умеренной тесноте взаимосвязи порядка $C_{\text{норм.}} = 0,39-43$; $P < 0,05-0,001$). При уровне 1,0-5,0% доверия в сравнении с контролем верифицировались различия в распределении частот генотипов GSTM1/GSTT1 среди матерей пациентов с шизофренией в дифференцированном сопоставлении по исследовательским категориям «легкий/тяжелый уровни исходов» в основной и в выборке семей с неотягощенным психопатологическим анамнезом. Применительно к семьям пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом такая достоверность не определялась.

Таблица 3. Частота встречаемости различных сочетаний аллелей по генам системы детоксикации у матерей

	Частота генотипов GSTM1/GSTT1 (%)			
	0/0	0/+	+/0	+/+
Контроль – здоровые семьи (n = 50)	26,0	36,0	2,0	36,0
Выборки семей пациентов с шизофренией:				
общая выборка (n = 100)	5,0*** ($X^2 = 13,92$; $P = 0,0002$)	42,0	11,0* ($X^2=3,67$; $P=0,05$)	42,0
	(X ² = 21,53; P = 0,00; C _{норм.} = 0,43) ¹			
выборка «легкий дефект» (n = 50)	6,0** ($X^2 = 7,44$; $P = 0,006$)	46,0	10,0	38,0
выборка «тяжелый дефект» (n = 50)	4,0** ($X^2 = 9,49$; $P = 0,002$)	38,0	12,0	46,0
(X ² = 17,23; P = 0,008; C _{норм.} = 0,39) ¹				
Выборки семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 65)	6,2** ($X^2 = 8,84$; $P = 0,003$)	36,9	15,4* ($X^2=5,85$; $P=0,02$)	41,5
	(X ² = 20,01; P = 0,000; C _{норм.} = 0,47) ¹			
выборка «легкий дефект» (n = 33)	6,1* ($X^2 = 5,34$; $P = 0,02$)	39,4	12,1 ($X^2=3,60$; $P=0,058$)	42,4
выборка «тяжелый дефект» (n = 32)	9,4 ($X^2 = 3,43$; $P = 0,06$)	46,9	15,6* ($X^2=5,34$; $P=0,02$)	28,1
(X ² = 12,47; P = 0,05; C _{норм.} = 0,38) ¹				
Выборки семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 35)	2,9** ($X^2 = 8,02$; $P = 0,005$)	51,4	2,9	42,9
	(X ² = 18,57; P = 0,000; C _{норм.} = 0,51) ¹			
выборка «легкий дефект» (n = 17)	5,9	58,8	5,9	29,4
выборка «тяжелый дефект» (n = 18)	0,0* ($X^2 = 5,79$; $P = 0,02$)	44,4	0,0	55,6
(X ² = 11,60; P = 0,07; C _{норм.} = 0,42) ¹				

	Частота генотипов GSTM1/GSTT1 (%)			
	0/0	0/+	+/0	+/+
Выборки семей пациентов с шизофренией с наследственной отягощенностью шизофренией:				
общая выборка (n = 23)	0,0** ($\chi^2 = 7,28$; P = 0,007)	52,2	0,0	47,8
	(X ² = 20,60; P = 0,000; C _{норм.} = 0,56) ¹			
выборка «легкий дефект» (n = 11)	0,0 ($\chi^2 = 3,64$; P = 0,057)	63,6	0,0	36,4
выборка «тяжелый дефект» (n = 12)	0,0* ($\chi^2 = 3,95$; P = 0,05)	41,7	0,0	58,3
	(X ² = 9,24; P = 0,16; C _{норм.} = 0,39) ¹			
Контроль больных – выборки семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 65)	6,2	36,9	15,4	41,5
выборка «легкий дефект» (n = 33)	6,1	39,4	12,1	42,4
выборка «тяжелый дефект» (n = 32)	9,4	46,9	15,6	28,1
Выборка семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом:				
общая выборка (n = 35)	2,9	51,4	2,9 ($\chi^2 = 3,65$; P = 0,056)	42,9
	(X ² = 26,34; P = 0,00; C _{норм.} = 0,53) ¹			
выборка «легкий дефект» (n = 17)	5,9	58,8	5,9	29,4
выборка «тяжелый дефект» (n = 18)	0,0	44,4	0,0	55,6 ($\chi^2 = 3,68$; P = 0,055)
	(X ² = 8,65; P = 0,47; C _{норм.} = 0,35) ²			

Примечание: см. таблицу 1.

Анализ материалов таблицы 3 показывает, что среди частот встречаемости по вышеотмеченным сочетаниям аллелей по генам системы детоксикации избыточная масса накопления в основной группе исследования против контроля отмечалась по частотам генотипов «+/0» и «+/+» GSTM1/GSTT1. В частности, в общей выборке матерей пробандов уровневый показатель встречаемости генотипа «+/0» GSTM1/GSTT1 составлял 11,0% против 2,0% в контроле ($\chi^2 = 3,67$; P = 0,05), в выборке семей пациентов с шизофренией и неотягощенным психопатологическим фоном – 15,4% ($\chi^2 = 5,85$; P = 0,02), а с отягощенным – на уровне популяционного (2,9%; P > 0,05). Соответственно, популяционный риск рождения ребенка с предрасположенностью к развитию шизофрении при наличии у матери «+/0» генотипа по соотношению генов GSTM1/GSTT1 определялся как 5,5-кратный (ДИ 0,73÷41,41), а шанс заболеть шизофренией – как 6,1-кратный (ДИ 0,80÷48,31). Риск рождения больного ребенка преимущественно коррелировал с не отягощенностью по семейному психическому статусу (RR = 7,7; ДИ 1,02÷58,12 и OR = 8,9; ДИ 1,10÷72,13; P < 0,05), причем шанс страдания ребенка тяжелой формой шизофрении 1,3-кратно превышал вероятность развития более легкого клинического течения расстройства (OR = 9,1 и ДИ 1,0÷81,71 против OR = 6,8 и ДИ 0,7÷63,42). В то же время в дифференцированном сопоставлении уровней тяжести течения шизофрении и фактора наследственной психопатологической отягощенности или не отягощенности риски не определялись как значимые (RR не превышал 1 единицу при P > 0,05).

Детализированный анализ по сочетанности у матерей генотипа «+/+» GSTM1/GSTT1, несмотря на от-

сутствие достоверных различий с контролем, указывал на некоторые особенности. Проведенный такой анализ свидетельствовал о накоплении избыточной массы материнского генотипа «+/+» GSTM1/GSTT1 (42,0% частот у матерей пробандов в общей выборке семей пациентов с шизофренией, 41,5% – в выборке семей с неотягощенным психопатологическим фоном, 42,9% – с отягощенным, в том числе 47,8% при наследственной отягощенности по шизофрении, и 36,0% в контроле; P > 0,05). Учитывая незначительное превышение популяционного уровня накопленной массы материнского генотипа «+/+» GSTM1/GSTT1, риски предрасположенности к развитию шизофрении у пробандов в родительских семьях не являлись высокими: RR = 1,2 (ДИ 0,76÷1,80) в общей популяции семей с большим ребенком, RR = 1,2 (ДИ 0,72÷1,84) в семьях с не отягощенным психопатологическим фоном и RR = 1,7 (ДИ 1,02÷2,72) в семьях с наследственной психопатологической отягощенностью.

Выборка детей. Направленность распределения сочетания генотипов «0/+» и «+/+» GSTM1/GSTT1 в выборках детей совпадало с материнским. В соответствии с этим необходимость в проведении детализированного анализа отпадала.

Таким образом, распределение частот генотипов GSTM1/GSTT1 среди матерей со страдающим шизофренией потомством и матерей детей контроля психически здоровых лиц достоверно различались между собой (умеренная корреляционная сопряженность: C_{норм.} = 0,39–43; P < 0,05–0,001). Также доверительная связь (P < 0,05–0,01) верифицировалась при дифференцированном сопоставлении по исследовательским категориям «легкий/тяжелый уровни исходов» в основной

и в выборке семей с неотягощенным психопатологическим анамнезом.

Сочетание генотипа «0/+» GSTM1/GSTT1 чаще отмечалось у матерей, имевших страдающего шизофренией ребенка, (11,0% в основной выборке и 15,4% в выборке с не отягощенным психопатологическим фоном при $P < 0,05$, а также 2,9% при $P > 0,05$ в выборке с отягощенным фоном), что опосредовало 5,5-кратный популяционный риск к развитию у пробанда шизофрении (RR = 7,7 в родительских семьях с не отягощенным психопатологическим фоном при OR = 9,1 и OR = 6,8, соответственно, к вероятности развития тяжелой и более легкой формы шизофрении у пробанда), но не имело значимой связи между уровнем тяжести течения заболевания и фактором отягощенного или не отягощенного психопатологического семейного статуса (RR < 1).

Сочетание генотипа «+/+» GSTM1/GSTT1 также чаще отмечалось у матерей с пробандом (в 41,5–42,9% случаев при 36,0% в контроле; $P > 0,05$). Популяционный риск к развитию шизофрении фиксировался невысоким (RR = 1,2), но в 1,4 раза выше таковым являлся при наличии наследственной психопатологической отягощенности (RR = 1,7 против RR = 1,2; $P > 0,05$), что в определенной степени причинно связывало с большим шансом к развитию у пробанда тяжелой форму шизофрении (OR = 2,2; $P = 0,055$).

Чем все-таки объясняется связь, казалось бы, нефункциональных аллелей системы глутатиона в диадах мать-плод с более легкими вариантами исходов при шизофрении? Для интерпретации полученных результатов собственных исследований обратились к результатам аналогичных исследований. Изучая литературные источники для объяснения выявленных ассоциаций, и намереваясь получить для них объяснение, воспользовались результатами достаточно новых исследований о том, что при некоторых видах патологии беременности обнаружено увеличение активности в плаценте одного из ферментов метаболизма глутатиона: глутатионтрансферазы или глутатионпероксидазы. Более активное состояние системы глутатиона при этом наблюдается у матерей с пробандом по генотипу «+/+» GSTM1/GSTT1. В новых литературных данных говорится о том, что сочетание экстрагенитальной и акушерской (хроническая плацентарная недостаточность или преэклампсия) патологии характеризуется увеличением активности ферментов системы глутатиона, что свидетельствует об избыточной активности антиоксидантной способности плаценты. У беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью установлено повышение ферментативной антиоксидантной способности плаценты за счет увеличения активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы. При сочетании хронической плацентарной недостаточности и преэклампсии также обнаружена активация неферментативных факторов антиоксидантной защиты в плаценте за счет накопления восстановленного глутатиона. У беременных с преэклампсией, особенно при сочетанной форме последней, установлено увеличение активности плацентарных глутатионпероксидазы и в большинстве случаев – глутатионтрансферазы, что свидетельствует о по-

вышении ферментативной антиоксидантной способности плаценты. При хронической фетоплацентарной недостаточности установлена преимущественно положительная средняя или сильная корреляционная связь между клинико-морфологическими показателями состояния фетоплацентарного комплекса (параметры кардиотокографии, оценка новорожденного по шкале Алгар, масса плаценты), а при преэклампсии – между показателями периферической крови и системы гемостаза (уровень белка в плазме крови, количество тромбоцитов, гематокрит, гемоглобин, фибриноген) и компонентами системы плацентарного глутатиона. Все эти данные говорят о том, что избыточно активная система глутатиона у матерей с пробандом по генотипу «+/+» GSTM1/GSTT1 может играть роль дополнительного повреждающего плод фактора и препятствовать его естественному развитию [7–10].

Таким образом, результаты подтверждают уже установившееся мнение о том, что уровень исходного состояния при шизофрении детерминирован прогредиентностью и возрастом начала болезни. Непрерывность течения и более раннее начало приводит к тяжелым исходам, эпизодический тип течения и более поздний дебют – к легким исходам.

Исходы болезни имеют статистическую связь с общей психопатологической отягощенностью, отягощенность же конкретно шизофренией не проявила себя в качестве очевидного модифицирующего исходы фактора.

Различия в механизмах формирования легкой и тяжелой форм исходов шизофрении в зависимости от полиморфизма генов детоксикации потребовали интерпретации с привлечением новых литературных данных и во многом лежат в гипотетической плоскости. Мы исходили из того, что более тяжелые исходы у лиц с шизофренией формируются так же на этапе беременности и связаны с гипотетическими повреждающими факторами, модифицирующими тяжесть результатов болезни. Полученные нами данные логично объяснить избыточно активной протекающими в организме матерей пациенток с более тяжелыми исходными состояниями процессами биотрансформации, которые негативно воздействуют на развивающийся плод. Возможно, что эта активность генетически детерминирована генотипом «+/+» GSTM1/GSTT1 у лиц с тяжелым уровнем исходов, под контролем которых находится система плацентарного глутатиона, что наиболее вероятно сопряжено с увеличением активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы. С опорой на новые литературные источники, можно с большой вероятностью утверждать плацентарную недостаточность в результате избыточной активности системы глутатиона в качестве повреждающего плод фактора у беременных матерей, чьи дети в последствии станут болеть шизофренией в более тяжелой форме. Поскольку такого рода сценарий наиболее вероятен, полученные данные важно подтвердить с применением биохимических методов контроля активности системы глутатиона. Если наши предположения подтвердятся, это откроет путь к профилактике тяжелых конечных состояний при шизофрении, что весьма значимо в связи с большими экономическими затратами при оказании медицинской помощи данной когорте пациентов.

Литература

1. *Взаимосвязь между полиморфизмом генов системы биотрансформации ксенобиотиков и риском развития шизофрении / О. Д. Левданский [и др.] // Доклады НАН Беларуси. – 2012. – Том 4. – С. 69–72.*

2. *Лакин, Г. Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. – 4 изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.*

3. *Левданский, О. Д. Влияние генотипа матери по гену CYP1A1 на предрасположенность к развитию шизофрении у ребенка / О. Д. Левданский, И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков // Сб. матер. респ. науч.-практ. конф. молодых ученых «Научные стремления 2011». 14–18.11.2011, Минск, Беларусь. – Минск, 2011. – С. 32–33.*

4. *Может ли материнский генотип оказывать влияние на вероятность развития шизофрении у потомства? / О. Д. Левданский [и др.] // Журн. Академии Медицинских наук Украины, науч.-практ. конф. «Генетична и регенеративна медицина: проблеми та перспективи». – 2010. – Том 16. – С. 104.*

5. *Полиморфизм генов GSTM1, GSTT1, CYP1A1 (MspI) и CYP2E1 (RsaI) и риск развития шизофрении / О. Д. Левданский [и др.] // Сб. тезис. Российск. конгр. с междунар. участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». 18–20.06.2012, Санкт-Петербург. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2012. – С. 174.*

6. *Смулевич, А. Б. Психопатология шизофренического дефекта / А. Б. Смулевич, В. Ю. Воробьев // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 1988. – Т. 88. – С. 100–105.*

7. *Ульфан, Т. Н. Система глутатиона в плаценте при нормальной и осложненной беременности / Т. Н. Ульфан // J. Immunoreabilitat. – 1997. – № 4. – С. 615.*

8. *Ульфан, Т. Н. Система глутатиона в плаценте женщин при нормальной и осложненной беременности / Т. Н. Ульфан // Актуальные вопросы современной клинической медицины. Сб. науч. тр. – Иркутск, 1997. – С. 128–129.*

9. *Ульфан, Т. Н. Влияние заболеваний почек на активность антиоксидантной системы глутатиона в плаценте беременных женщин / Т. Н. Ульфан // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии и педиатрии. Сб. науч. тр. – Чита, 1999. – Вып. 3. – С. 57–59.*

10. *Ульфан, Т. Н. Изучение системы глутатиона в плаценте женщин при фетоплацентарной недостаточности / Т. Н. Ульфан // Бюллетень Восточно-Сибирского центра Сибирского отделения РАМН РФ. Матер. Всероссийск. конф. – Иркутск, 1998. – № 9. – С. 72–73*

11. *Maternal/child genetic polymorphism as schizophrenia risk factor / I. M. Halayenka [et al.] // Abstract of 12-th «Stress and Behavior» Conference, St-Petersburg, Russia, May 16–20, 2009. – St-Petersburg, 2009. – P. 1423.*

12. *In search of schizophrenia manifestation causes: genetic polymorphism of mother and child / I. M. Halayenka [et al.] // Abstract 2nd European Conference on Schizophrenia Research: from research to practice. 21–23 September 2009, Berlin, Germany. – Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. – 2009. – Vol. 259 (Suppl 1). – S. 104–105.*