

В.Г. Обьедков<sup>1</sup>, В.Н. Сидоренко<sup>1</sup>, А.П. Гелда<sup>2</sup>, О.Д. Левданский<sup>3</sup>, И.М. Голоенко<sup>3</sup>

**ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ИСХОДОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ  
ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА В ДИАДАХ  
МАТЬ-ПЛОД В СЕМЬЯХ С РАЗНЫМ ХАРАКТЕРОМ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
ОТЯГОЩЕННОСТИ ДАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ. СООБЩЕНИЕ 1**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»<sup>2</sup>,

Институт генетики и цитологии НАН Беларуси<sup>3</sup>

Проведена сравнительная оценка соотношений генотипов мать-ребенок по гену GSTM1 в родительских семьях с больным шизофренией ребенком и контрольных семьях здоровых людей. Показано, что в семьях с пробандом, у матерей чаще отмечался «+» генотип по гену GSTM1 (в 53,0% случаев против 38,0% случая в контроле), коррелирующий с вероятностью развития более тяжелого течения заболевания (OR=1,5; P<0,05). Высокая накопленная масса «+» генотипа по гену GSTM1 у матерей и у их страдающих шизофренией детей формировала высокий против контроля уровень распространенности генотипов «+/+» и «+/0» по аллелям гена GSTM1 мать/ребенок и, соответственно, определяла вероятностный риск развития шизофрении (P<0,05).

**Ключевые слова:** шизофрения, неблагоприятный исход, акушерский анамнез.

V.G. Obyedkov<sup>1</sup>, A.P. Gelda<sup>2</sup>, O.D. Levdansкая<sup>3</sup>, I.M. Goloenko<sup>3</sup>

**DEPENDENCY OF SCHIZOPHRENIA OUTCOME SEVERITY ON GLUTATHION  
SYSTEM GENE POLYMORPHISM IN DYAD MOTHER-FETUS IN FAMILIES WITH  
DIFFERENT GENETIC BURDEN OF THAT DISEASE. MESSAGE 1**

<sup>1</sup>Educational Institution “Belarusian State Medical University”

<sup>2</sup>State Institution “Republican Research and Practice Centre for mental health”

<sup>3</sup>Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Science of Belarus

The comparative analysis has been performed regarding genotype ratio in dyad mother-fetus by GSTM1 gene in families with child ill with schizophrenia and control healthy families. It was shown that proband mothers more often have GSTM1 “+” genotype compared to healthy control families (53,0% vs. 38,0%), which correlated to the probability of development of more severe schizophrenia course in child (OR=1,5 P<0,05). High accumulated mass of GSTM1 “+” genotype in mother-proband dyad determined higher than in controls rate of GSTM1 «+/+» and «+/0» genotypes in mother and child and determined schizophrenia probability risk (P<0,05).

**Key words:** schizophrenia, poor outcome, obstetric anamnesis.

Теоретическое обоснование (гипотеза) для проведения исследования: не только генотип самого индивида может влиять на течение и исходы болезни, но и различные полиморфные локусы генома матери могут играть определенную роль в формировании патологии [4]. Данное предположение обусловлено тем, что во время внутриутробного развития гены матери, а точнее их полиморфные варианты, в значительной степени влияют на формирование условий среды обитания плода.

Генетическая предрасположенность к шизофрении — полиморфна, и дифференцированно-ролевое участие генов системы детоксикации в формировании и развитии шизофренического процесса не является достаточно изученной [4]. Гены системы детоксикации участвуют во втором этапе процесса детоксикации и катализируют процессы метаболизма различных ксенобиотиков и канцерогенов, извне поступающих в организм человека. Генам системы детоксикации отводится важная роль в антенатальном развитии, заключающаяся в активном влиянии на фетопланцентарную систему.

Ген *GSTM1* (ген глутатион-M1-трансферазы) картирован на длинном плече хромосомы 1 (1q13). В тканях человека обнаружены три аллельных варианта этого гена: *GSTM1A* и *GSTM1B*, которые кодируют ферменты со сходной активностью, и *GSTM10*, отличающийся от остальных наличием протяженной делеции (около 8 т.п.н.), что проявляется в полном

отсутствии синтеза белкового продукта. Этот, так называемый, нулевой аллель (генотип 0/0) весьма широко распространен (до 100% в некоторых популяционных группах). Ген GSTT1 (ген глутатион-T1-трансферазы) локализован на 22 хромосоме (22q11.23). Как и в случае с геном GSTM1, с высокой частотой обнаруживается большая делеция в структурной части этого гена (около 30% европеоидов гомозиготны по данной делеции).

**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, 7–9]. Материалы исследования излагаются в двух взаимодополняющих сообщениях.

### **Материал и методы**

Дизайн исследования — открытое рандомизированное сравнительное проспективное с параллельными группами. Ретроспективное клинико-эпидемиологическое исследование (по архивному материалу) и стандартное структурированное психиатрическое интервью применялись для верификации клинической формы и типа течения шизофренического процесса, типа и тяжести личностного дефекта, а также уровня социального функционирования. Формализованный критерий разграничения тяжести шизофренического дефекта проводился по исследовательским категориям, ориентированным на прогредиентность болезненного процесса: легкий дефект личности (легкий уровень исхода) — «эпизодическое течение с прогредиентным развитием дефекта», тяжелый (тяжелый уровень исхода) — «непрерывное течение» или «эпизодическое течение со стабильным дефектом» [6].

Общий списочный состав пациентов шизофренией формировался выкопировкой массива лиц в возрастном интервале 16-35 лет из генеральной совокупности пациентов параноидной шизофренией, жителей г. Минска, представленной в компьютерной базе психичес-

ки больных ГУ «РНПЦ психического здоровья» с помощью таблицы случайных чисел (таблица IV. Случайные числа; стр. 322) [2] отдельно для выборок пациентов с «эпизодическим течением с прогрессивным развитием дефекта» и «непрерывным течением» или «эпизодическим течением со стабильным дефектом».

Одним из основных критериев формирования контрольной группы являлось сопоставимость по полу и возрасту к выборке пациентов параноидной шизофренией, включенных в исследование. Единицы общей выборки контроля также случайным образом отбирались из популяции населения г. Минска (в нашем исследовании студенты УО «БГМУ» и члены их семей, сотрудники УО «БГМУ» и ГУ «РНПЦ психического здоровья» и члены их семей) и впоследствии с использованием таблицы случайных чисел составлялся первоначальный списочный состав контрольной группы психически здоровых лиц.

В последующем из первичного состава исследовательских групп пациентов шизофренией и контроля психически здоровых формировались группы для проведения исследования. Формирование групп проводилось после информирования о целях и задачах научного изыскания и получения добровольного согласия всех участников, задействованных в исследовании (пациентов шизофренией и лиц контроля здоровых, включая их матерей в обоих случаях), на участие в исследовании (согласие на обследование и получение доступа к приватной архивной медицинской документации). Репрезентативной считалась выборка минимум в 50 случаев в каждой из вышеотмеченных групп, включенных в исследование.

Стандартизация исследования обеспечивалась заполнением специально разработанного регистрационного бланка, в который вносились искомые показатели из медицинской документации (медицинская карта амбулаторного пациента, форма № 025/у и медицинская карта стационарного пациента, форма № 003/у-07) и проведенного клинического обследования.

У участвующих в исследовании лиц проводился забор 3–5 мл венозной крови с последующим выделением тотальной ДНК из лейкоцитов [Mathew C.C., 1984] и созданием ДНК-

банка. Генотипирование по генам GSTM1 (ген глутатион-M1-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: ранжирование и анализ вариационных рядов, расчет относительных частот, средних арифметических в группах, средних квадратических отклонений, средних ошибок средних арифметических, расчет величин относительного риска (RR) с доверительным интервалом (ДИ), отношения шансов (OR), при сравнении методом альтернативного варьирования расчет величин критерия t-Стьюдента и критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат) с расчетом величин оценки тесноты связи (нормированного коэффициента сопряженности Пирсона —  $C_{\text{норм.}}$ ). Достоверность результатов исследования оценивали при  $P < 0,05$ .

Всего в исследование были включены 101 пациент параноидной шизофренией в возрасте  $31,6 \pm 0,8$  лет: 51 пациент шизофренией с легким уровнем исходов (20 мужчин и 31 женщина) и 50 с тяжелым уровнем (28 мужчин и 22 женщины), а также 50 (16 мужчин и 34 женщины) психически здоровых лиц в контроле (среднего возраста  $22,3 \pm 0,5$  лет).

С учетом установленного при планировании исследования критерия отбора в выборке пациентов шизофренией с легким дефектом личности преобладающей была представлена параноидная шизофрения эпизодического течения с нарастающими личностными дефективными изменениями (100,0%;  $p < 0,001$ ), а в выборке пациентов шизофренией с тяжелым

дефектом — параноидная непрерывная шизофрения (78,0%;  $p < 0,001$ ) и параноидная эпизодическая со стабильным личностным дефектом (22,0%;  $p < 0,001$ ).

Возраст дебюта заболевания среди пациентов параноидной шизофренией с тяжелым дефектом личности на 3,3 года был раньше ( $20,0 \pm 0,7$  лет против  $23,3 \pm 0,6$  лет;  $t = 3,579$ ,  $p < 0,001$ ), а страдание заболеванием к моменту включения пациентов в исследование почти в 2 раза продолжительнее ( $11,3 \pm 0,9$  лет против  $6,7 \pm 0,9$  лет;  $t = 3,614$ ,  $p < 0,001$ ), что и определяло большее число обострений заболевания ( $10,7 \pm 1,0$  против  $3,7 \pm 0,4$  случаев;  $t = 6,499$ ,  $p < 0,001$ ), более высокий уровень инвалидизации (в 88,0% против 27,5% случаев;  $p < 0,001$ ), причем в более молодом возрасте выхода на инвалидность (в среднем возрасте  $25,0 \pm 0,9$  лет против  $28,9 \pm 1,7$  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 GSTM1.**

**Когорта матерей.** Распределение частот генотипов по аллелям гена GSTM1 (таблица 1) достоверным определялось в сопоставлении с контролем в выборках матерей в семьях пробандом с отягощенным психопатологическим анамнезом ( $X^2 = 19,98$ ;  $C_{\text{норм.}} = 0,53$ ;  $P = 0,000$ ). У матерей в семьях с пробандом генотип «+» (гомо- или гетерозигота по глутатион-M1-трансферазе) встречается чаще (53,0%), чем генотип «-» по тому же гену (47,0%), тогда как матери в контрольных семьях имели «+» генотип в 38,0% семей, а «-» генотип в 62,0% семей ( $X^2 = 3,00$ ;  $P = 0,08$ ).

Достоверные различия по частоте распределения GSTM1 генотипов получены только у матерей в семьях с пробандом с тяжелым уровнем исходов (42,0% случаев генотип «-» по аллелям гена GSTM1;  $X^2=4,01$ ;  $P=0,04$ ). Частотное распределение «нулевых» аллелей гена GSTM1 у матерей в выборке семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом имеет ту же форму (43,1%;  $X^2=4,05$ ;  $P=0,04$ ). В выборке семей пациентов с шизофренией с отягощенным психопатологическим анамнезом, в том числе в выборке семей с наследственной отягощенностью по шизофрении, такое частотное распределение «нулевых» аллелей гена GSTM1 у матерей было значительно выше по величине уровневого показателя и не имело достоверных различий с контролем (54,3% и 52,2% соответственно). В выборках семей пациентов с шизофренией у матерей с пробандом с легким уровнем исходов частота встречаемости «нулевых» аллелей гена GSTM1 соответствовала таковой в контроле. Данный показатель у матерей с пробандом с тяжелым уровнем исходов статистически значимо оказался более высоким (в 1,5 раза: 63,6-64,7% против 41,7-44,4% частотности «нулевых» аллелей гена GSTM1 в семьях пациентов с шизофренией с легким уровнем исходов). Противоположная тенденция отмечена у матерей в выборке семей пациентов с шизофренией и неотягощенным психопатологическим анамнезом (56,3% случаев материнских «нулевых» аллелей гена GSTM1 в семьях пациентов с шизофренией с тяжелым уровнем исхода против 45,3% в семьях пациентов с шизофренией с легким уровнем).

**Когорта потомства.** В выборках страдающих шизофренией детей достоверная значимость ( $P<0,05-0,001$ ) распределения частот генотипов по аллелям гена GSTM1 прослеживалась практически во всех анализируемых подвыборках. Соотношение частот GSTM1 генотипов у страдающих шизофренией потомства в общей исследовательской выборке повторяет такое же у их матерей, чего не наблюдается для членов семей-контролей (таблица 1). Распределение частот генотипов по аллелям гена GSTM1 в выборках страдающих шизофре-

нией потомства с легким и тяжелым уровнем исходов в сопоставляемых группах, дифференцированных по фактору наличия/отсутствия наследственной психопатологической отягощенности, имело 95% плотность статистической вероятности при умеренной связи сопряженности между исследуемыми признаками ( $X^2=7,82$ ;  $C_{\text{норм.}}=0,32$ ;  $P=0,04$ ). В выборках пациентов шизофренией с легким уровнем исходов частотное распределение генотипов по аллелям гена GSTM1 представлялось однотипным. В группах пациентов с тяжелым уровнем аналогичные показатели отличались (40,6% против 22,2%;  $P>0,05$ ).

**Когорта мать/ребенок: сопоставление генотипа по гену GSTM1.** Анализ материалов данного этапа исследования свидетельствует, что распределение частот генотипов по аллелям гена GSTM1 мать/ребенок в сопоставлении с контролем в выборках семей пациентов с шизофренией характеризовалось умеренной силой сопряженной связи ( $C_{\text{норм.}}=0,32-39$ ), не имевшей статистической значимости (таблица 2;  $P>0,05$ ). Верифицированные отличия с контролем получены только в выборках семей пациентов с шизофренией с тяжелым уровнем исходов по генотипу «+/-0» аллелей гена GSTM1 мать/ребенок (выборка неотягощенных психопатологическим анамнезом семей с больным ребенком: 34,4% и 12,0% в контроле при  $X^2=5,94$  и  $P=0,02$ ) и по генотипу «+/-+» аллелей гена GSTM1 мать/ребенок в общей выборке семей с больным шизофренией ребенком (48,0% и 26,0% в контроле;  $X^2=5,19$  и  $P=0,02$ ), в выборке семей пациентов с шизофренией с неотягощенным психопатологическим анамнезом (9,4%;  $X^2=3,43$  и  $P=0,05$ ) и отягощенным по шизофрении (458,3%;  $X^2=4,63$ ;  $P=0,03$ ).

### **Выводы**

В исследуемой выборке пациентов, страдающих шизофренией, у их матерей чаще отмечался «+» генотип по гену GSTM1 (в 53,0% случаев против 38,0% случая в контроле;  $P>0,05$ ), коррелирующий с вероятностью развития более тяжелого течения заболевания ( $OR=1,5$ ;  $P<0,05$ ). Такая же тенденция сохранялась среди матерей в выборке семей пациентов с шизофренией с отягощенной психопатологической наследственностью ( $OR=2,3$ )



и имела обратную силу сопряженности в популяции матерей в выборке семей пациентов с шизофренией и неотягощенным психопатологическим анамнезом (56,9% случаев материнского «+» генотип по гену GSTM1 при  $P < 0,05$  против контроля и  $OR = 1,5$  в пользу более благоприятной формы течения шизофрении).

Высокая накопленная масса «+» генотипа по гену GSTM1 у матерей и у их страдающих шизофренией детей формировала высокий против контроля уровень распространенности генотипов «+/+» и «+/0» по аллелям гена GSTM1 мать/ребенок и, соответственно, определяла вероятностный риск развития шизофрении ( $P < 0,05$ ).

### 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. — Москва: 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. учас-

тием «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. 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.

8. 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.

9. Protective interaction of gene polymorphisms among schizophrenia patients / O.D. Levanskaya [et al.] // Material of the 4th International IMBG conference for young scientists 2011 «Molecular biology: Advances and perspectives» Kiev, Ukraine, September 14-17, 2011.