

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 577.21:616.895

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *RGS2*: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

© 2013 г. А. Э. Гареева^{1*}, Д. Ф. Закиров², Р. Г. Валинуров³, Э. К. Хуснутдинова^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, 450054

²Башкирский государственный университет, Уфа, 450076

³Республиканская психиатрическая больница № 1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, 450069

Поступила в редакцию 27.02.2013 г.

Принята к печати 17.05.2013 г.

Заболевание шизофренией поражает около 1% населения. Наиболее интенсивно изучается группа генов *RGS*, которые регулируют сигнальную активность G-белка и модулируют передачу сигнала рецепторов нейротрансмиттеров, участвующих в патогенезе шизофрении. Ранее показано, что полиморфные локусы гена *RGS2* ассоциированы с возникновением экстрапирамидных расстройств, вызванных нейролептиками. В нашей работе исследовали ДНК 258 больных параноидной шизофренией и 263 здоровых доноров, этнических русских и татар, проживающих в Республике Башкортостан. Обнаружены генетические маркеры повышенного риска развития параноидной шизофрении (это генотип *RGS2*G/*G* (rs2746071) у русских ($p = 0.001$; $OR = 4.08$) и татар ($p = 0.000$; $OR = 4.88$); аллель *RGS2*G* (rs2746071) у русских ($p = 0.00003$; $OR = 2.37$) и татар ($p = 0.000$; $OR = 2.51$)), а также генетические маркеры пониженного риска развития этого заболевания. Кроме того, выявлены генетические маркеры риска развития нейролептического паркинсонизма у русских, больных параноидной шизофренией, при приеме типичного нейролептика – галоперидола (*RGS2*T/*T* (rs2746073), *RGS2*C/*C* (rs4606), *RGS2*A/*A* (rs2746071) и генетические маркеры эффективности терапии галоперидолом у татар. Результаты согласуются с полученными ранее и свидетельствуют в пользу гипотезы о том, что полиморфные локусы гена *RGS2* ассоциированы с риском развития экстрапирамидного синдрома при приеме галоперидола и вовлечены в этиопатогенез шизофрении.

Ключевые слова: ген белка, регулирующего сигнальную активность G-белка *RGS2*, шизофрения, фармакогенетика, экстрапирамидный синдром, нейролептики.

POLYMORPHISM OF *RGS2* GENE: GENETIC MARKERS OF RISK FOR SCHIZOPHRENIA AND PHARMACOGENETIC MARKERS OF TYPICAL NEUROLEPTICS EFFICIENCY, by A. E. Gareeva^{1*}, D. F. Zakirov², R. G. Valinurov³, E. K. Khusnutdinova^{1,2} (¹Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia, *e-mail: annagareeva@yandex.ru; ²Bashkir State University, Ufa, 450076 Russia; ³Republican Psychiatric hospital №1, Public Health Ministry, Republic of Bashkortostan, Ufa, 450069 Russia). Schizophrenia is a common psychiatric disorder affecting about 1% of the general population. Several lines of evidence indicate that Regulator of G Protein Signaling 2 (*RGS2*) contributes to schizophrenia vulnerability because it modulates signal transduction of neurotransmitter receptors that play a role in the pathogenesis of schizophrenia. A number of studies have shown an association of polymorphic loci *RGS2* gene with the occurrence of extrapyramidal symptoms induced by neuroleptics. DNA samples of 258 patients with paranoid schizophrenia and of 263 healthy controls of Russian and Tatar ethnic group living in the Republic of Bashkortostan were involved into the present study. In the result of the present study low risk genetic markers; high risk genetic markers of paranoid schizophrenia *RGS2*G/*G* (rs2746071) in Russians ($p = 0.001$; $OR = 4.08$) and in Tatars ($p = 0.000$; $OR = 4.88$); allele *RGS2*G* in Russians ($p = 0.00003$; $OR = 2.37$) and Tatars ($p = 0.000$; $OR = 2.51$), high risk genetic markers of parkinsonism induced by haloperidol: *RGS2*T/*T* (rs2746073), *RGS2*C/*C* (rs4606), *RGS2*A/*A* (rs2746071) in Russians, genetic markers of treatment efficacy in Tatars were obtained in individuals from the Republic of Bash-

Принятые сокращения: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – шкала позитивных и негативных синдромов; SAS (Simpson-Angus Scale) – шкала оценки экстрапирамидной симптоматики; POSIT, NEGAT, PSYCH (Positive, Negative, General psychopathological subscales symptoms) – позитивная, негативная, общепсихопатологическая симптоматика; *RGS2* (Regulator of G-protein signaling 2) – ген, регулирующий сигнальную активность G-белка-2; ЭПС – экстрапирамидный синдром.

* Эл. почта: annagareeva@yandex.ru

kortostan; considerable inter-ethnic diversity of genetic risk factors for this disease was revealed The results of this study are consistent previous results and support the hypothesis that polymorphic loci *RGS2* gene associated with risk of extrapyramidal symptoms induced by typical neuroleptics - haloperidol, and are involved in schizophrenia pathway.

Keywords: regulator of G-protein signaling gene *RGS2*, schizophrenia, pharmacogenetics, extrapyramidal syndrome, neuroleptics.

DOI: 10.7868/S0026898413060049

Заболевание шизофренией поражает около 1% населения. Этиология его до конца не выяснена. Условия окружающей среды, безусловно, вносят вклад в развитие шизофрении, но определяющим фактором является генетическая предрасположенность: шизофрения наследуется в более чем 80% случаев, что характерно для наиболее высоко наследуемых многофакторных заболеваний [1, 2]. Ответ на терапию нейролептиками у больных шизофренией неоднозначен: более 70% больных перестают принимать эти лекарства из-за их низкой эффективности или толерантности больного к терапии. Это говорит о важности поиска факторов, предсказывающих степень эффективности ответа на нейролептики и побочные эффекты в лечении шизофрении для оптимизации лечения [3].

Изучением семейства генов, регулирующих сигнальную активность G-белка, (*RGS*) занимаются многие лаборатории, поскольку эти гены модулируют трансдукцию сигнала рецепторов нейротрансмиттеров (дофамин, глутамат, серотонин, γ -аминомасляная кислота), играющих роль в патогенезе шизофрении [4–7].

Ранее показано, что имеется взаимосвязь между некоторыми полиморфными локусами генов *RGS2*, *RGS4* и *RGS5* и риском развития шизофрении [8, 9]. Экспрессия гена *RGS4* у больных шизофренией понижена [10]. Затем была доказана роль гена *RGS2* в модуляции активности рецепторов – мишеней для большинства нейролептиков [11–17] и антидепрессантов. Мыши, нокаутированные по этому гену, в большей степени подвержены чувству страха [17]. Обнаружены генетические маркеры в гене *RGS2*, ассоциированные с состоянием тревожности [18]. Удалось показать, что комбинации полиморфизмов, которые определяли склонность к замкнутости у детей дошкольного возраста, определяют также и интровертность у детей школьного возраста [19].

Цель нашей работы – исследовать ассоциацию полиморфных вариантов гена *RGS2*, регулирующего сигнальную активность G-белка, с параноидной шизофренией у русских и татар из Республики Башкортостан на фоне терапии галоперидолом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выборки пациентов включали представителей двух наиболее распространенных популяций Башкортостана – русских и татар. Контингент представлен 258 больными с диагнозом параноидной шизофрении F.20.0xx (по международной классификации болезней МКБ-10) различной этнической принадлежности, из них 110 русских (50 женщин и 60 мужчин) и 148 татар (68 женщин и 80 мужчин), находящихся на лечении в РПБ№1 г. Уфы МЗ РБ. Средний возраст больных – 24.94 ± 8.91 лет; средний возраст начала заболевания – 22.46 ± 7.32 лет; среднее время длительности заболевания – 3.69 ± 3.85 года.

Контрольная группа – 263 добровольца, из них 104 русских (45 женщин и 59 мужчин) и 159 татар (71 женщина и 88 мужчин) той же возрастной группы, не состоявшие на учете у психиатра и нарколога и отрицавшие у себя отягощенную наследственность по нервно-психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров – 32.47 ± 12.4 года.

Исследуемые выборки тестированы по специальному протоколу, включающему такие данные, как пол, возраст, этническая принадлежность, возраст начала заболевания, отягощенность наследственного анамнеза по психическим заболеваниям. От каждого больного получено подписанное информированное согласие. Данное исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УНЦ РАН.

ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [20]. Локусы амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Анализ полиморфных маркеров rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2* проводили с помощью ПЦР/ПДРФ-анализа [13, 21].

Эффективность типичного нейролептика (галоперидола) у больных шизофренией оценивали, используя шкалу позитивных и негативных синдромов (Positive and negative Syndrome Scale, PANSS), разработанную С. Кэй, Л. Оплер и А. Фишбэйн в 1986 г. Шкала PANSS позволяет давать стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении (позитивной (POSIT), негативной (NEGAT) и общей

психопатологической симптоматики (PSYCH), а также определять клинический профиль больного и проследить динамику состояния в процессе терапии [22]. Эффективность терапии и развитие побочных эффектов оценивали в первый день назначения препарата, а затем на 21-й и 45-й дни.

Экстрапирамидный синдром (ЭПС) – побочный эффект, наблюдаемый в 20–30% случаев у больных шизофренией при длительном приеме типичных нейролептиков [11, 23]. Критерием развития ЭПС, вызванного приемом нейролептиков, служило получение балла выше 3 по шкале SAS.

Для идентификации генетических маркеров риска развития шизофрении использовали анализ ассоциаций генов-кандидатов (метод случай-контроль) в этнических группах русских и татар из Республики Башкортостан.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет прикладных программ: MS Office Excel 2003 [Microsoft], Statistica v.6.0 [24], BIOPSTAT. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и здоровых рассматривали двусторонний тест Фишера. Силу ассоциаций оценивали в величинах показателя отношения шансов Odds Ratio (OR). Расчет показателя D' , используемого для оценки неравновесия по сцеплению пары полиморфных локусов, а также определение частот гаплотипов в изученных выборках с помощью EM-алгоритма осуществляли при помощи программы Haploview v. 4.1 [25].

Анализировали взаимосвязь между значениями по шкалам PANSS и SAS и генотипами (аллелями) больных параноидной шизофренией русских и татар с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) (пакет прикладных программ “SPSS v. 13.0”) для идентификации генетических маркеров индивидуальной чувствительности к нейролептикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы изучали, имеется ли ассоциация шести полиморфных локусов rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2* с риском развития шизофрении у русских и татар из Республики Башкортостан. Распределение частот генотипов по всем полиморфным вариантам в исследуемой выборке больных с параноидной шизофренией соответствует распределению Харди–Вайнберга.

Результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей указанных полиморфных локусов у больных шизофренией и здоровых индивидов представлены в табл. 1. Частота генотипа *RGS2**G/*G (rs2746071), по сравнению с соответствующим контролем, достоверно выше у больных как татарской ($p = 0.000$; $OR = 4.88$; 95% CI 2.55–9.35), так и у русской этнических групп ($p = 0.001$; $OR = 4.08$; 95% CI 1.67–

9.89) (табл. 1). Частота генотипа *RGS2**A/*A (rs2746071) у больных татар ($p = 0.0001$; $OR = 0.39$; 95% CI 0.24–0.63) и русских ($p = 0.001$; $OR = 0.36$; 95% CI 0.21–0.64) достоверно ниже частот в группе контроля (табл. 1).

Показано также, что аллель *RGS2**G является аллелем риска развития шизофрении у татар ($p = 0.000$; $OR = 2.51$, 95% CI 1.80–3.49) и у русских ($p = 0.00003$; $OR = 2.37$; 95% CI 1.59–3.56). Частота аллеля *RGS2**A достоверно ниже и у больных параноидной шизофренией татар ($p = 0.000$; $OR = 0.39$, 95% CI 0.29–0.55), и у русских больных ($p = 0.00003$; $OR = 0.42$; 95% CI 0.28–0.63). Анализ ассоциаций не выявляет статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей по полиморфным локусам rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2* между больными и здоровыми индивидами русской и татарской этнических групп.

Гаплотипический анализ показал, что в группе больных и здоровых русских и татар имеется один гаплотипический блок на основе пяти полиморфных локусов, а именно, локусов rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488, находящихся в неравновесии по сцеплению в этнических группах как русских ($D' > 0.80$) (рис. 1а), так и татар ($D' > 0.59$) (рис. 1б).

Результаты сравнительного анализа распределения частот гаплотипов, состоящих из упомянутых выше полиморфных локусов гена *RGS2* у больных шизофренией и здоровых индивидов представлены в табл. 2. В группе русских и татар определено семь гаплотипов. Гаплотип *RGS2**A*G*T*C*T достоверно чаще встречается в группе здоровых русских ($p = 0.000$; $OR = 0.38$; 95% CI 0.26–0.57) и татар ($p = 0.000$; $OR = 0.44$; 95% CI 0.32–0.61), чем у больных параноидной шизофренией. Частота гаплотипа *RGS2**G*G*T*C*T оказалась достоверно выше у больных русских $p = 0.000$; $OR = 21.47$; 95% CI 6.59–69.95) и татар ($p = 0.000$; $OR = 18.72$; 95% CI 6.69–52.31) по сравнению с контролем. Частоты остальных гаплотипов сходны у больных параноидной шизофренией и у здоровых индивидов (русских и татар).

При изучении влияния полиморфных локусов rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2* на эффективность использования галоперидола проводили однофакторный дисперсионный анализ, который показал, что имеются различия в средних значениях по подшкале негативной симптоматики на 21-й оценочный день NEGAT ($F = 2.93$; $p = 0.03$) по полиморфному локусу rs4606 гена *RGS2* за счет понижения средних значений у больных татар, несущих генотип *RGS2**C/*C, по сравнению с больными, несущими генотип *RGS2**G/*G ($p = 0.018$) (рис. 2).

Однофакторный дисперсионный анализ выявляет различия в средних значениях по шкале SAS

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов гена *RGS2* у больных шизофренией и в контрольных группах

Группы/Значение <i>p</i>	N	Частоты генотипов			Частоты аллелей		H–W
		<i>*A/*A</i>	<i>*A/*G</i>	<i>*G/*G</i>	<i>*A</i>	<i>*G</i>	
rs2746071		<i>*A/*A</i>	<i>*A/*G</i>	<i>*G/*G</i>	<i>*A</i>	<i>*G</i>	
Русские, больные	110	31(0.28)	54(0.49)	25(0.23)	116(0.53)	104(0.47)	0.023(0.872)
Русские, контроль	104	54(0.52)	43(0.41)	7(0.07)	151(0.73)	57(0.27)	0.16(0.689)
<i>p</i>		0.001	0.317	0.001	3 × 10⁻⁵	3 × 10⁻⁵	
Татары, больные	146	35(0.24)	64(0.44)	47(0.32)	134(0.46)	158(0.54)	2.01(0.156)
Татары, контроль	158	71(0.45)	73(0.46)	14(0.09)	215(0.68)	101(0.32)	0.61(0.433)
<i>p</i>		1 × 10⁻⁴	0.765	0	0	0	
rs 2746072		<i>*G/*G</i>	<i>*C/*G</i>	<i>*C/*C</i>	<i>*G</i>	<i>*C</i>	
Русские, больные	102	63(0.62)	38(0.37)	1(0.01)	164(0.8)	40(0.2)	3.36(0.066)
Русские, контроль	103	59(0.57)	39(0.38)	5(0.05)	157(0.76)	49(0.24)	0.202(0.652)
<i>p</i>		0.609	0.627	0.216	0.364	0.364	
Татары, больные	130	66(0.51)	59(0.45)	5(0.04)	191(0.73)	69(0.27)	3.49(0.061)
Татары, контроль	156	74(0.48)	72(0.46)	10(0.06)	220(0.71)	92(0.29)	2.41(0.121)
<i>p</i>		0.657	0.991	0.486	0.492	0.492	
rs 2746073		<i>*T/*T</i>	<i>*A/*T</i>	<i>*A/*A</i>	<i>*T</i>	<i>*A</i>	
Русские, больные	109	63(0.58)	42(0.38)	4(0.04)	168(0.77)	50(0.23)	0.88(0.347)
Русские, контроль	104	56(0.54)	41(0.39)	7(0.07)	153(0.74)	55(0.26)	0.02(0.891)
<i>p</i>		0.658	0.999	0.485	0.467	0.467	
Татары, больные	142	58(0.41)	61(0.43)	23(0.16)	177(0.62)	107(0.38)	1.03(0.309)
Татары, контроль	159	68(0.43)	73(0.46)	18(0.11)	209(0.66)	109(0.34)	0.06(0.810)
<i>p</i>		0.825	0.690	0.287	0.999	0.999	
rs 3767488		<i>*T/*T</i>	<i>*C/*T</i>	<i>*C/*C</i>	<i>*T</i>	<i>*C</i>	
Русские, больные	109	68(0.62)	40(0.37)	1(0.01)	176(0.81)	42(0.19)	3.52(0.061)
Русские, контроль	103	58(0.56)	40(0.39)	5(0.05)	156(0.77)	50(0.24)	0.33(0.566)
<i>p</i>		0.447	0.214	0.186	0.257	0.257	
Татары, больные	147	63(0.43)	71(0.48)	13(0.09)	197(0.67)	97(0.33)	1.25(0.262)
Татары, контроль	155	75(0.48)	67(0.43)	13(0.09)	217(0.7)	93(0.3)	0.13(0.716)
<i>p</i>		0.396	0.442	0.321	0.481	0.481	
rs 4606		<i>*C/*C</i>	<i>*C/*G</i>	<i>*G/*G</i>	<i>*C</i>	<i>*G</i>	
Русские, больные	110	60(0.55)	47(0.43)	3(0.03)	167(0.76)	53(0.24)	3.11(0.077)
Русские, контроль	104	55(0.53)	45(0.43)	4(0.04)	155(0.75)	53(0.25)	2.02(0.155)
<i>p</i>		0.999	0.999	0.937	0.168	0.168	
Татары, больные	148	70(0.47)	64(0.43)	14(0.1)	204(0.69)	92(0.31)	0.013(0.909)
Татары, контроль	159	72(0.45)	77(0.48)	10(0.07)	221(0.69)	97(0.31)	3.21(0.072)
<i>p</i>		0.999	0.425	0.411	0.999	0.999	

Примечание. *p* – уровень статистической значимости. Жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ($p < 0.05$); N – объем выборки; H–W – оценка соответствия равновесию Харди–Вайнберга.

на 21-й оценочный день у русских носителей разных генотипов по полиморфному локусу rs2746073 ($F = 3.08$; $p = 0.03$), rs4606 ($F = 4.52$; $p = 0.01$), rs2746071 ($F = 3.87$; $p = 0.03$) гена *RGS2*, что позволяет установить генетические маркеры повышенного риска развития нейролептического

паркинсонизма в обеих этнических группах – у больных русских с параноидной шизофренией при приеме типичных нейролептиков: *RGS2* T/* T* rs2746073 ($p = 0.04$) (рис. 3а), *RGS2* C/* C* rs4606 ($p = 0.01$) (рис. 3б), *RGS2* A/* A* rs2746071 ($p = 0.024$) (рис. 3в).

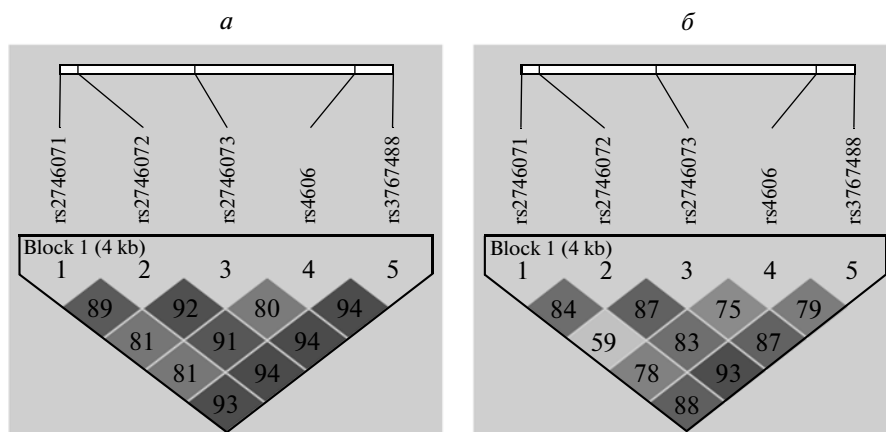


Рис. 1. Неравновесие по сцеплению (D') между полиморфными локусами rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488) гена *RGS2*. а – Русские; б – татары.

При сравнительном анализе распределения частот генотипов и аллелей пяти полиморфных локусов rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2* в группах больных с ЭПС и без ЭПС во все оценочные дни статистически значимых различий не выявляется.

Таким образом, обнаружены генетические факторы риска развития данного заболевания. Во-пер-

Таблица 2. Частоты гаплотипов гена *RGS2* (на основе полиморфных локусов rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488) у русских и татар

Гаплотип	Больные	Контроль	p
Русские			
Блок (rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488)			
<i>RGS2</i>*A*G*T*C*T	101(0.461)	142(0.689)	0.000
<i>RGS2</i> *G*C*A*G*C	39(0.175)	46(0.222)	0.286
<i>RGS2</i>*G*G*T*C*T	53(0.242)	3(0.014)	0.000
<i>RGS2</i> *A*G*T*G*T	6(0.029)	2(0.008)	0.329
<i>RGS2</i> *A*G*A*C*T	2(0.011)	4(0.020)	0.624
<i>RGS2</i> *G*G*T*G*T	3(0.013)	3(0.016)	0.627
<i>RGS2</i> *G*G*A*C*T	5(0.021)	1(0.003)	0.247
Татары			
Блок (rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488)			
<i>RGS2</i>*A*G*T*C*T	109(0.369)	182(0.571)	0.000
<i>RGS2</i> *G*C*A*G*C	61(0.206)	71(0.222)	0.645
<i>RGS2</i>*G*G*T*C*T	57(0.192)	4(0.013)	0.000
<i>RGS2</i> *A*G*A*C*T	14(0.046)	16(0.051)	0.999
<i>RGS2</i> *G*C*A*C*C	8(0.026)	9(0.027)	0.999
<i>RGS2</i> *G*G*A*G*C	10(0.032)	6(0.017)	0.369
<i>RGS2</i> *A*C*A*G*C	9(0.029)	4(0.012)	0.209

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ($p < 0.05$).

вых, генетическими маркерами повышенного риска развития параноидной шизофрении у русских и у татар являются генотип *RGS2**G/*G, аллель *RGS2**G полиморфного локуса rs2746071 гена *RGS2* и гаплотип *RGS2**G*G*T*C*T по полиморфным локусам rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2*. Во-вторых, генетическими маркерами пониженного риска развития параноидной шизофрении у русских и у татар являются генотип *RGS2**A/*A, аллель *RGS2**A полиморфного локуса rs2746071 гена *RGS2* и гаплотип *RGS2**A*G*T*C*T по полиморфным локусам rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2*. В-третьих, выявлены генетические маркеры: а) эффективности терапии шизофрении галоперидолом в отношении негативной симптоматики: *RGS2**C/*C (rs4606) у татар; б) повышенного риска развития нейролептического паркинсонизма у больных параноидной шизофренией при приеме галоперидола: *RGS2**T/*T (rs2746073), *RGS2**C/*C (rs4606), *RGS2**A/*A (rs2746071) у русских.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные результаты свидетельствуют о межэтнических различиях при формировании ответа на терапию галоперидолом, что подчеркивает важность и необходимость применения популяционного подхода при проведении подобных исследований.

При изучении ассоциации полиморфных вариантов гена *RGS2* с риском развития параноидной шизофрении и формированием индивидуальной чувствительности к нейролептикам разные исследователи получали неоднозначные данные. В программе CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) участвовали 678 больных шизофренией (из них 29% – африканского, 59% – европейского и 12% – другого происхождения).

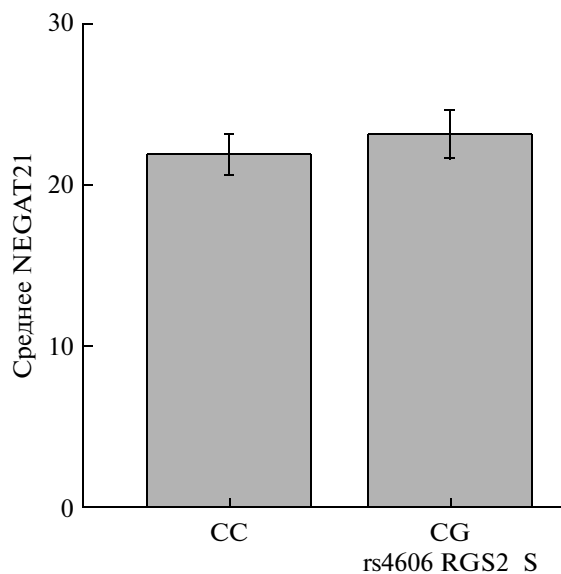


Рис. 2. Показатели средних значений баллов по шкале NEGAT21 у больных татарской этнической группы, носителей разных генотипов по полиморфному локусу rs4606 гена *RGS2*.

Все они принимали типичный нейролептик перфеназин и ряд атипичных. В результате исследования ученым удалось выявить взаимосвязь между некоторыми полиморфными локусами генов *RGS2* и *RGS5* и тяжестью течения шизофрении у данных больных. Однако генетических маркеров ответа на используемые нейролептики обнаружено не было [8].

Наши данные показывают, что гаплотип *RGS2***G***G***T***C***T* по полиморфным локусам rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488 гена *RGS2* — генетический маркер повышенного

риска развития шизофрении у русских и татар из Республики Башкортостан. Кроме того, генотип *RGS2***G***G* и аллель *RGS2***G* полиморфного локуса rs2746071 гена *RGS2* служат факторами риска развития шизофрении у русских и татар. Генотип *RGS2***A***A*, аллель *RGS2***A* полиморфного локуса rs2746071 гена *RGS2*, гаплотип *RGS2***A***G***T***C***T* (rs2746071, rs2746072, rs2746073, rs4606, rs3767488) гена *RGS2* являются протективными факторами риска развития шизофрении у русских и татар.

Исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфных локусов гена *RGS2* с риском развития шизофрении и с эффективностью нейролептиков, единичны. Некоторые исследователи выявили ассоциацию полиморфных локусов rs4606 и rs3767488 гена *RGS2* с генерализованным тревожным расстройством у пациентов европейского происхождения — жертв ураганной стихии в США [26], с паническим расстройством у немцев [18] и с суицидальными событиями у японцев [21]. Напротив, другими авторами обнаружена ассоциация rs2746071, rs2746072 гена *RGS2* с паническим расстройством [21, 27].

Нейролептики, применяющиеся в терапии шизофрении, могут оказывать разное действие: для одних они эффективны, для других — нет; кроме того, они могут вызывать серьезные побочные эффекты. Для повышения эффективности терапии нейролептиками ведутся поиски генетических маркеров эффективности, а для минимизации побочных эффектов — протективных маркеров. В результате нашего фармакогенетического исследования по изучению роли полиморфных локусов гена *RGS2* в формировании ответа на галоперидол и в развитии побочных эффектов, вызванных этим препаратом, показана

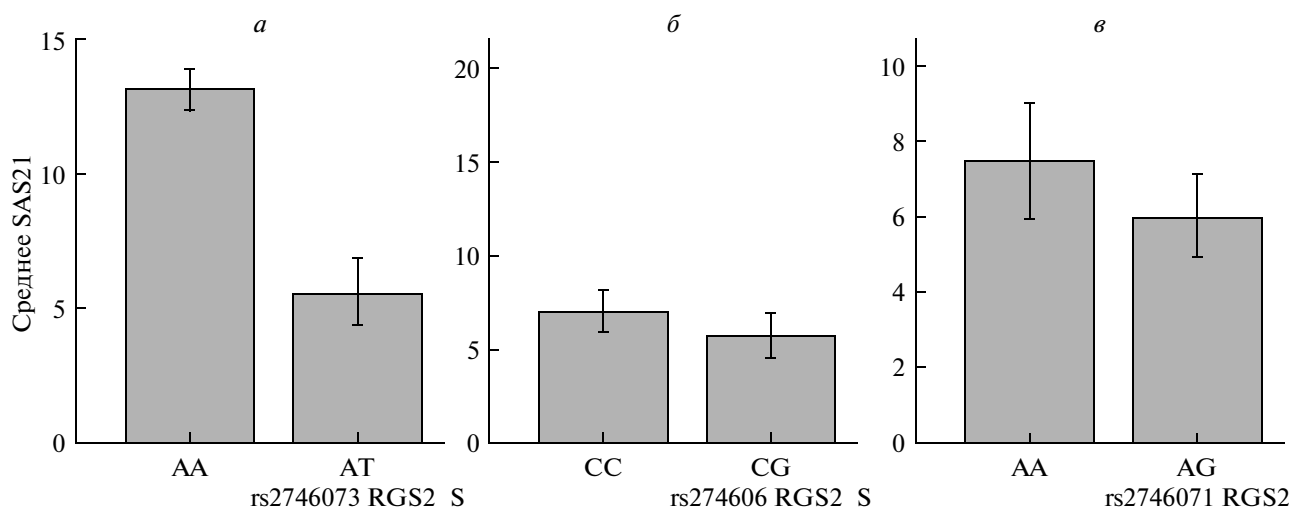


Рис. 3. Показатели средних значений баллов по шкале SAS21 у больных русской этнической группы, носителей разных генотипов по полиморфному локусу rs2746073 гена *RGS2* (а), по полиморфному локусу rs274606 гена *RGS2* (б) и по полиморфному локусу rs2746071 гена *RGS2* (в).

эффективность галоперидола в отношении негативной *RGS2**C/*C (rs4606) и общепсихопатологической симптоматики *RGS2**G/*G (rs2746071) у татар. Генетическими маркерами повышенного риска нейролептического паркинсонизма у больных параноидной шизофренией принадлежащих к русской этнической группе, при приеме галоперидола являются генотипы: *RGS2**T/*T (rs2746073), *RGS2**C/*C (rs4606), *RGS2**A/*A (rs2746071) (рис. 3).

Полиморфизм в гене *RGS2* может способствовать возникновению индивидуальных различий в терапевтических и побочных эффектах, поскольку регуляторы сигнальной активности G-белка играют главную роль в сигнальной активности рецептора дофамина [12, 28]. Так, полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, которые показали, что имеется ассоциация полиморфных локусов гена *RGS2* с возникновением экстрапирамидных расстройств, вызванных нейролептиками, у евреев [12]. Эти же авторы обнаружили протективный эффект аллеля *RGS2**G, функционального полиморфного локуса rs4606, находящегося в 3'-области гена *RGS2*, при развитии ЭПС во время приема нейролептиков у афроамериканцев и европейцев [13]. Напротив, другим исследователям не удалось обнаружить ассоциации по изученным полиморфным локусам гена *RGS2* с развитием ЭПС у больных западноевропейской популяции из Нидерландов [11], у евреев и афроамериканцев [29] и японцев [14].

Не исключено, что противоречия в результатах исследования полиморфных локусов гена *RGS2* различными авторами можно объяснить, во-первых, недостаточной репрезентативностью изучаемых выборок; во-вторых, тем, что исследования проводились в других, несравнимых, этнических группах; и, в-третьих, тем, что в разных работах применялись разные группы нейролептиков. Так, в одной из работ вели поиск фармакогенетических маркеров эффективности использования хлорпромазина у евреев и афроамериканцев [29]; в другой – у больных в рамках программы CATIE [8]. В нашей работе изучали генетические маркеры эффективности галоперидола у русских и татар. Ранее, при исследовании одного полиморфного локуса, выявлены различия в ответе на разные группы нейролептиков [30].

Полученные нами данные представляют интерес для понимания молекулярно-генетических механизмов развития параноидной шизофрении, а также позволяют предложить новые направления в разработке методов лечения, диагностики и формирования групп риска данной патологии. Поиски новых генетических маркеров риска заболевания и фармакогенетических маркеров ответа на терапию способствуют внедрению молекулярно-генетических тестов в реальную клиническую практику. Данные об

ассоциации определенных генотипов и аллелей локусов гена *RGS2* с развитием параноидной шизофрении и эффективностью терапии галоперидолом у русских и татар позволят в дальнейшем использовать генотипирование по этим локусам для определения риска развития заболевания с учетом этнической принадлежности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardno A.G., Gottesman I.I. 2000. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* 97, 12–17.
2. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry.* 60, 1187–1192.
3. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. 2007. *Curr. Psychiatry Rep.* 9, 313–318.
4. Okahisa Y., Kodama M., Takaki M., et al. 2011. Association between the regulator of G-protein signaling 9 gene and patients with methamphetamine use disorder and schizophrenia. *Curr. Neuropharmacol.* 9, 190–194.
5. Réthelyi J.M., Bakker S.C., Polgár P., et al. Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. 2010. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 153B, 792–801.
6. De Blasi A., Conn P.J., Pin J.-P., Nicoletti F. 2001. Molecular determinants of metabotropic glutamate receptor signalling. *Trends Pharmacol. Sci.* 22, 114–120.
7. De Vries L., Zheng B., Fischer T. 2000. The regulator of G protein signalling family. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 40, 235–271.
8. Campbell D.B., Lange L.A., Skelly T., et al. 2008. Association of RGS2 and RGS5 variants with schizophrenia symptom severity. *Schizophr. Res.* 101, 67–75.
9. Ekelund J., Hovatta I., Parker A., et al. 2001. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum. Mol. Genet.* 15, 1611–1617.
10. Mimics K., Middleton F., Marquez A. 2000. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron.* 28, 53–67.
11. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. 2008. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol. Psychiatry.* 13, 544–556.
12. Greenbaum L., Strous R.D., Kanyas K., et al. 2007. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication. *Pharmacogenet. Genomics.* 17, 519–528.
13. Greenbaum L., Smith R.C., Rigbi A., et al. 2009. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region. *Pharmacogenomics J.* 9, 103–110.

14. Higa M., Ohnuma T., Maeshima H., et al. 2010. Association analysis between functional polymorphism of the rs4606 SNP in the RGS2 gene and antipsychotic-induced Parkinsonism in Japanese patients with schizophrenia: results from the Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Neurosci. Lett.* **18**, 55–59.
15. Kattoulas E., Stefanis N.C., Avramopoulos D., et al. 2012. Schizophrenia-related RGS4 gene variations specifically disrupt prefrontal control of saccadic eye movements. *Psychol. Med.* **42**, 757–767.
16. Klenke S., Siffert W. 2011. SNPs in genes encoding G proteins in pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* **12**, 633–654.
17. Yalcin B., Willis-Owen S.A., Fullerton J., Meesaq A., et al. 2004. Genetic dissection of a behavioral quantitative trait locus shows that Rgs2 modulates anxiety in mice. *Nat. Genet.* **36**, 1197–1202.
18. Leygraf A., Hohoff C., Freitag C., et al. 2006. Rgs 2 gene polymorphisms as modulators of anxiety in humans? *J. Neural. Transm.* **113**, 1921–1925.
19. Smoller J.W., Paulus M.P., Fagerness J.A., et al. 2008. Influence of RGS2 on anxiety-related temperament, personality, and brain function. *Arch. Gen. Psychiatry.* **65**, 298–308.
20. Mathew C.C. 1984. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. In: *Methods in molecular biology*. V. 2. Ed. J.M. Walker. N.Y.: Haman press, p. 31–34.
21. Cui H., Nishiguchi N., Ivleva E., Yanagi M., et al. 2008. Association of RGS2 gene polymorphisms with suicide and increased RGS2 immunoreactivity in the postmortem brain of suicide victims. *Neuropsychopharmacology.* **33**, 1537–1544.
22. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. 1999. *Руководство по психиатрии*. М.: Медицина. С. 407–437.
23. Zai C.C., Hwang R.W., De Luca V. 2007. Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **10**, 639–651.
24. StatSoft, Inc. 2001. STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com.
25. Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* **21**, 263–265.
26. Koenen K.C., Amstadter A.B., Ruggiero K.J., et al. 2009. RGS2 and generalized anxiety disorder in an epidemiologic sample of hurricane-exposed adults. *Depress. Anxiety.* **26**, 309–315.
27. Mouri K., Hishimoto A., Fukutake M., et al. 2010. Association study of RGS2 gene polymorphisms with panic disorder in Japanese. *Kobe J. Med. Sci.* **55**, 116–121.
28. Greenbaum L., Lifschytz T., Zozulinsky P., et al. 2012. Alteration in RGS2 expression level is associated with changes in haloperidol induced extrapyramidal features in a mutant mouse model. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **22**, 379–386.
29. Al Hadithy A.F., Wilffert B., Bruggeman R., et al. 2009. Lack of association between antipsychotic-induced Parkinsonism or its subsymptoms and rs4606 SNP of RGS2 gene in African-Caribbeans and the possible role of the medication: the Curacao extrapyramidal syndromes study X. *Hum. Psychopharmacol.* **24**, 123–128.
30. Müller D.J., De Luca V., Sicard T., et al. 2005. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **15**, 525–531.