

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.87-055.1-055.2:615.214:575.113:575.113.2:575.174.015.3-042.62

Для цитирования: Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.С. Исследование ассоциации между полиморфизмом гена дофамин-бета-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) и симптомами шизофрении при антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021; 1 (110): 5–12. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1\(110\)-5-12](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-5-12)

Исследование ассоциации между полиморфизмом гена дофамин-бета-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) и симптомами шизофрении при антипсихотической терапии

Озорнин А.С.^{1,2}, Говорин Н.В.³, Сахаров А.В.¹, Дутова А.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а

² ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского»
Россия, 672000, Чита, Окружной проезд, 3

³ Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации
Россия, 103265, Москва, ул. Охотный ряд, 1

РЕЗЮМЕ

Известно, что нарушения в функционировании дофаминергической и норадренергической систем головного мозга вовлечены в механизмы развития шизофрении. Важным ферментом, участвующим в обмене дофамина и норадреналина, является дофамин-β-гидроксилаза. Установленное изменение активности данного фермента у больных шизофренией может быть обусловлено генетическими особенностями. **Цель исследования:** изучение ассоциации полиморфизма гена дофамин-β-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) с выраженностью симптомов шизофрении у больных с первым эпизодом шизофрении на фоне терапии галоперидолом и рisperидоном. **Материал и методы.** Всего в исследование было включено 212 пациентов основной группы, из них 110 мужчин и 112 женщин. Всем пациентам в соответствии с МКБ-10 был выставлен диагноз: «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года, F20.09». Исследовательская выборка была разделена на две клинические группы: 1-я группа (n=105) – больные принимали галоперидол, 2-я группа (n=107) – больным назначали рisperидон. Группу контроля составили 152 человека. Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови. Анализ SNP DBH C-1021T rs1611115 проводили методом полимеразно-цепной реакции. **Результаты.** У пациентов с шизофренией в 1,13 раза чаще присутствовали носители референсного аллеля C SNP DBH rs1611115 (C-1021T), у которых риск развития заболевания был увеличенным в 1,8 раза. Было установлено, что у носителей генотипов C/T+T/T SNP rs1611115 (C-1021T) позитивные симптомы шизофрении были более выраженными, чем у носителей генотипа C/C. У носителей этих генотипов при терапии галоперидолом и рisperидоном в более короткие сроки редуцировались позитивные и общие симптомы, а при использовании галоперидола – негативные. **Заключение.** Полученные нами данные демонстрируют возможную роль генетических дефектов дофамин-β-гидроксилазы в механизмах развития шизофрении. При этом выраженность клинических симптомов у больных с первым эпизодом шизофрении до начала лечения и их динамика в процессе терапии антипсихотиками также ассоциированы с SNP дофамин-β-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T).

Ключевые слова: позитивные и негативные симптомы шизофрении, терапия пациентов с первым эпизодом шизофрении, антипсихотики, полиморфизм гена дофамин-β-гидроксилазы.

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотики первого и второго поколений оказывают фармакологическое воздействие на дофаминергическую систему головного мозга, дисфункция которой является причиной формирования как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении [1, 2, 3]. Безусловно, выра-

женность клинического эффекта во многом зависит от механизма действия используемого антипсихотического препарата. В то же время вариабельность влияния нейролептиков на симптомы шизофрении может объясняться клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью пациентов [4, 5].

Показано, что дофамин β -гидроксилаза (D β H) катализирует окислительное гидроксильное дофамин до норадреналина – ключевого нейромедиатора центральной и периферической нервной системы. D β H поступает в плазму после везикулярного высвобождения из симпатических нейронов и мозгового вещества надпочечников [6]. Активность D β H в плазме крови неодинакова среди индивидуумов и генетически контролируется [7]. Известно, что активность D β H в плазме крови изменяется при различных нервно-психических заболеваниях, в том числе и у больных, страдающих шизофренией [6, 8].

Ген, кодирующий D β H, локализован в хромосоме 9. Публикуемые исследования полиморфизмов гена D β H у больных шизофренией немногочисленны и их данные противоречивы. Так, одни авторы указывают на связь полиморфизмов гена D β H с шизофренией, а другие – её отрицают [9, 10]. При этом обнаружены корреляции некоторых полиморфизмов гена D β H с симптомами шизофрении [11, 12]. Однако SNP rs1611115 (C-1021T) у больных шизофренией изучен недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение ассоциации полиморфизма гена D β H rs1611115 (C-1021T) с выраженностью симптомов шизофрении у больных с первым эпизодом шизофрении в процессе терапии галоперидолом и рисперидоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты, включенные в исследовательскую выборку, находились на лечении в ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» Забайкальского края.

Критерии включения: европеоидная раса больных и представителей группы контроля, проживание больных и добровольцев на территории Забайкальского края, диагноз «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09) (выставленный согласно критериями МКБ-10), общий балл не менее 80 по Шкале позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale). Критерии исключения: сопутствующие соматические заболевания (острые или обострение хронических), патология центральной нервной системы, потребление психоактивных веществ, беременность и период лактации.

Всего в исследование вошло 212 пациентов основной группы, из них 110 больных мужского пола и 112 – женского пола.

Группу контроля составили 152 человека, которые были сопоставимы по возрасту, полу и социальной принадлежности с исследуемыми больными.

Были сформированы две клинические группы:

1-я группа (n=105) – больные, которые принимали галоперидол. Средняя суточная доза составила $14,7 \pm 2,3$ мг. При возникновении экстрапиримидных расстройств в схему лечения включался тригексефенидил (средняя суточная доза $4,3 \pm 0,9$ мг).

2-я группа (n=107) – пациенты, которые получали лечение рисперидоном. Суточная доза рисперидона составила $5,9 \pm 1,4$ мг. Для купирования нейролептического синдрома использовался тригексефенидил (средняя суточная доза $3,6 \pm 0,7$ мг).

Оценка актуального психического состояния больных осуществлялась при помощи клинико-психопатологического метода. Для более объективного анализа психического статуса использовалась Шкала позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale), для оценки симптомов применялось структурированное клиническое интервью для Шкалы позитивных и негативных синдромов (SCI-PANSS). Оценка по шкале PANSS производилась в 4 точках: до начала терапии, на 2-й, 4-й и 8-й неделях терапии. При этом изучалась разница выраженности симптомов при терапии галоперидолом или рисперидоном в зависимости от генотипа SNP rs1611115 (C-1021T).

Взятие венозной крови из кубитальной вены осуществлялось натощак, в одно и то же утреннее время (08.00). Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (производитель НПФ «Литех», г. Москва). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров при помощи термоциклера «МахуGene» (США) с последующей электрофоретической детекцией продуктов. Выявление полиморфизма D β H C-1021T rs1611115 в геноме человека методом ПЦР осуществляли с помощью реагентов «SNP-экспресс» НПФ «Литех» (г. Москва).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для определения популяционного равновесия частот исследуемых генотипов применяли закон Харди–Вайнберга.

При сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Предрасположенность к развитию патологии оценивали по величине отношения шансов (odds ratio, OR): отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе с расчетом 95% доверительного интервала (CI 95%) по методу Б. Вульфа.

Применялись непараметрические методы статистической обработки данных. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го, 75-го перцентилей). Сравнение независимых выборок производилось при помощи U-критерия Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых

групп по одному признаку применялся Т-критерий Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило обнаружить все искомые генотипы SNP rs161115 (C-1021T), при этом распределение их частот соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) (табл. 1).

При сравнении частот генотипов и аллелей SNP rs161115 (C-1021T) мы обнаружили статистически значимые различия между группой больных и группой контроля (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Соответствие генотипов SNP DβH (rs161115) равновесию Харди-Вайнберга

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	p
Основная (F20.09), n=212	C/C	0,679	0,694	0,253	0,882
	C/T	0,298	0,278		
	T/T	0,023	0,028		
Контроля, n=152	C/C	0,532	0,543	0,368	0,736
	C/T	0,409	0,388		
	T/T	0,059	0,069		

Примечание: n – количество обследованных, HWE – ожидаемые частоты по закону Харди-Вайнберга, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами.

Т а б л и ц а 2. Сравнительное сопоставление частот генотипов и аллелей SNP DβH (C1021T, rs161115) в основной и контрольной группах

Генотипы и аллели	Основная группа (F20.09) n=212	Группа контроля n=152	χ^2	p	OR (95% CI)
C/C	0,660	0,543	9,15	0,01	1,85 (1,21-2,85)
C/T	0,316	0,404			0,61 (0,40-0,95)
T/T	0,024	0,053			0,38 (0,13-1,17)
C	0,833	0,737	5,20	0,02	1,81 (1,08-3,01)
T	0,167	0,263			0,55 (0,33-0,92)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У больных шизофренией встречаемость C/C-генотипа SNP DβH (rs161115) зафиксирована в 1,2 раза чаще по сравнению с группой контроля ($p=0,01$), для носителей данного генотипа относительный риск вероятности развития заболевания составил 1,85. Носители C/T-генотипа регистрировались в 1,3 раза чаще в группе контроля, для них шанс развития шизофрении составил 0,61. С более высокой частотой в 1,13 раза ($p=0,02$) аллель C был обнаружен в основной группе больных шизофренией по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Следовательно, для обладателей референсного аллеля C OR было равно 1,81, для носителей мутантного аллеля T OR составило 0,55.

В связи с редкой встречаемостью носителей генотипа T/T в группе больных и группе контроля, а также для усиления размера (объема) выборки носители генотипов C/T и T/T были объединены в одну группу – C/T+T/T.

Все пациенты, включенные в исследование, находились в остром психотическом состоянии (общий балл по Шкале PANSS более 90). В клинической картине психотических расстройств галлюцинаторно-бредовая симптоматика встречалась чаще всего (68%), аффективно-параноидные расстройства были диагностированы у 21%, а параноидные – у 11% больных.

При сопоставлении выраженности симптомов между носителями различных генотипов SNP rs161115 (C-1021T) было обнаружено, что негативные и общие симптомы статистически не различались между носителями генотипов C/C и C/T+T/T ($p=0,148$ и $p=0,781$ соответственно). В то же время у носителей генотипов C/T+T/T балл позитивных симптомов был выше по сравнению с носителями генотипа C/C ($p=0,003$). Общий балл статистически не отличался между носителями разных генотипов ($p=0,775$) (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Симптомы шизофрении по шкале PANSS у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов SNP DβH (rs161115) – Me (25-й, 75-й)

Параметр	C/C (n=144)	C/T+T/T (n=68)	p
Позитивные симптомы	26,0 (24,0; 30,0)	28,0 (25,0; 32,0)	p=0,003
Негативные симптомы	20,0 (17,0; 23,0)	20,0 (16,0; 22,0)	p=0,148
Общие симптомы	50,0 (46,0; 54,0)	50,0 (46,0; 56,0)	p=0,781
Общий балл	97,0 (90,0; 105,0)	97,0 (92,0; 105,0)	p=0,755

П р и м е ч а н и е: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости пациентов в зависимости от генотипа (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Несмотря на то что у носителей генотипов СТ+Т/Т позитивные симптомы были более выраженными до начала лечения, динамика их снижения происходила быстрее, чем у носителей генотипа С/С в обеих клинических группах. На 4-й неделе лечения балл позитивных симптомов у носителей генотипа С/С превысил аналогичный показатель у носителей генотипов СТ+Т/Т ($p < 0,05$). В конце 8-й недели балл позитивных симптомов не различался между носителями генотипов С/С и СТ+Т/Т при терапии как галоперидолом, так и рисперидоном ($p = 0,179$ и $p = 0,266$) (табл. 4 и 5). Динамика редукции общих симптомов на обоих видах лечения у носителей генотипов СТ+Т/Т также была более выраженной: на 4-й и 8-й неделях терапии балл общих симптомов у носителей генотипов СТ+Т/Т был меньше по сравнению с носителями генотипа С/С ($p < 0,05$).

В группе больных, принимавших галоперидол, на 2-й неделе терапии у носителей генотипа С/С негативные симптомы увеличились, а у носителей генотипов СТ+Т/Т не изменились. Снижение выраженности негативных симптомов в обеих клинических группах произошло только к концу 8-й недели лечения. Однако со 2-й недели терапии появились статистические отличия по баллу нега-

тивных симптомов между носителями разных генотипов ($p = 0,020$). К концу 8-й недели терапии галоперидолом негативные симптомы были менее выраженными у носителей генотипа СТ+Т/Т ($p = 0,039$) (табл. 4). У больных, получавших лечение рисперидоном, динамика изменений негативных симптомов не различалась между носителями генотипов С/С и СТ+Т/Т ($p > 0,05$) (табл. 5).

Обнаружены различия в распределении частот генотипов между больными и группой контроля. Публикуемые данные о связи полиморфизмов гена DβH с развитием шизофрении противоречивы. Китайские исследователи в одной популяции обнаружили эту ассоциацию, а в другой – нет [13]. У больных шизофренией еще до начала лечения позитивные симптомы по шкале PANSS преобладали у носителей генотипов С/Т+Т/Т. Также у носителей этих генотипов при терапии галоперидолом и рисперидоном быстрее редуцировались позитивные и общие симптомы, а при использовании галоперидола – негативные. Зарубежные исследователи описывают у больных шизофренией связь SNP rs161115 (C-1021T) с психопатологическими симптомами, когнитивными нарушениями и выраженностью проявлений поздней лекарственной дискинезии [11, 14].

Т а б л и ц а 4. Симптомы шизофрении по шкале PANSS у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей различных генотипов SNP DβH (rs161115) при терапии галоперидолом – Me (25-й, 75-й)

Параметр	До начала терапии		2-я неделя терапии		4-я неделя терапии		8-я неделя терапии	
	C/C (n=71)	C/T+T/T (n=35)	C/C (n=71)	C/T+T/T (n=35)	C/C (n=71)	C/T+T/T (n=35)	C/C (n=71)	C/T+T/T (n=35)
Позитивные симптомы	26,0 25,0; 29,5	29,0 26,0; 31,0 p=0,018	19,0 17,0; 21,5 p₁=0,00000	18,5 16,0; 22,0 p=0,912 p₁=0,00000	14,0 13,0; 16,0 p₁=0,00000	13,0 13,0; 15,0 p=0,006 p₁=0,00000	9,0 9,0; 10,0 p₁=0,00000	9,0 9,0; 9,0 p=0,179 p₁=0,00000
Негативные симптомы	20,0 17,0; 23,0	19,0 15,0; 22,0 p=0,133	21,0 19,0; 23,0 p₁=0,001	19,5 15,0; 22,0 p=0,020 p ₁ =0,272	20,0 16,0; 22,5 p ₁ =0,242	19,0 13,0; 21,0 p=0,039 p ₁ =0,085	19,0 15,0; 21,5 p₁=0,006	17,5 13,0; 20,0 p=0,039 p₁=0,002
Общие симптомы	50,0 45,5; 55,0	51,0 47,0; 56,0 p=0,362	41,0 37,0; 44,0 p₁=0,00000	40,0 36,0; 45,0 p=0,418 p₁=0,00000	30,0 27,0; 34,0 p₁=0,00000	27,5 25,0; 30,0 p=0,023 p₁=0,00000	20,0 20,0; 22,0 p₁=0,00000	20,0 18,0; 21,0 p=0,049 p₁=0,00000
Общий балл	96,0 90,0; 105,0	97,0 92,0; 104,0 p=0,729	80,5 74,5; 86,5 p₁=0,00000	78,5 71,0; 84,0 p=0,158 p₁=0,00000	63,0 56,0; 70,0 p₁=0,00000	59,5 52,0; 68,0 p=0,069 p₁=0,00000	49,0 44,0; 53,0 p₁=0,00000	46,5 40,0; 50,0 p=0,175 p₁=0,00000

П р и м е ч а н и е: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна-Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий между группами до лечения (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Т а б л и ц а 5. Симптомы шизофрении по шкале PANSS у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей различных генотипа SNP DβH (rs1611115) при терапии рисперидоном – Me (25-й, 75-й)

Параметр	До начала терапии		2-я неделя терапии		4-я неделя терапии		8-я неделя терапии	
	С/С (n=73)	С/Т+Т/Т (n=33)	С/С (n=73)	С/Т+Т/Т (n=33)	С/С (n=73)	С/Т+Т/Т (n=33)	С/С (n=73)	С/Т+Т/Т (n=33)
Позитивные симптомы	24,0 23,0; 30,0	26,0 24,0; 34,0 p=0,039	17,0 16,0; 20,0 p₁=0,00000	18,0 15,0; 20,0 p=0,858 p₁=0,00000	13,5 13,0; 15,0 p₁=0,00000	13,0 9,0; 15,0 p=0,016 p₁=0,00000	9,0 9,0; 9,0 p₁=0,00000	9,0 9,0; 9,0 p=0,266 p₁=0,00000
Негативные симптомы	21,0 17,0; 23,0	20,0 18,0; 23,0 p=0,726	21,0 17,0; 23,0 p ₁ =0,221	19,0 17,0; 22,0 p=0,427 p₁=0,033	18,0 15,0; 20,0 p₁=0,00000	16,0 14,0; 21,0 p=0,258 p₁=0,00000	13,0 12,0; 18,0 p₁=0,00000	14,0 11,0; 17,0 p=0,739 p₁=0,00000
Общие симптомы	50,0 47,0; 54,0	50,0 45,0; 55,0 p=0,617	41,0 38,0; 44,0 p₁=0,00000	39,0 37,0; 44,0 p=0,101 p₁=0,00000	28,0 25,0; 34,0 p₁=0,00000	26,0 23,0; 38,0 p=0,006 p₁=0,00000	20,0 19,0; 22,0 p₁=0,00000	19,0 18,0; 20,0 p=0,017 p₁=0,00000
Общий балл	97,0 92,0; 104,0	97,0 92,0; 105,0 p=0,952	81,0 72,0; 85,0 p₁=0,00000	76,0 72,0; 83,0 p=0,179 p₁=0,00000	59,0 52,0; 70,0 p₁=0,00000	57,0 48,0; 62,0 p=0,058 p₁=0,00000	43,0 40,0; 48,0 p₁=0,00000	43,0 38,0; 46,0 p=0,401 p₁=0,00000

Пр и м е ч а н и е: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна-Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий между группами до лечения (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Показана ассоциированность SNP rs1611115 (С-1021Т) с активностью дофамина β-гидроксилазы плазмы крови [15, 16]. Поскольку DβH может оказывать модулирующее влияние на дофаминергическую и норадренергическую системы мозга, не исключено, что изменение её активности связано с симптомами шизофрении и их динамикой в процессе антипсихотической терапии. Это предположение требует расширения вектора дальнейших исследований, теоретико-практического осмысления и интерпретации полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в соответствии с результатами исследования выявлены статистически значимые различия между частотой генотипов и аллелей SNP rs1611115 (С-1021Т) у больных шизофренией и здоровых людей, проживающих на территории Забайкальского края. Так, среди пациентов с первым эпизодом шизофрении в 1,13 раза чаще встречались носители нормального аллеля С SNP DβH rs1611115 (С-1021Т), у которых степень риска развития психотического заболевания был увеличенной в 1,8 раза.

Были установлены различия выраженности психопатологических симптомов шизофрении и их редукции в ходе терапии антипсихотическими средствами между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т SNP rs1611115 (С-1021Т). Дальнейшие фармакогенетические исследования позволят более углубленно изучить механизмы действия антипсихотических препаратов и разработать новые технологии с позиций индивидуального подхода к их применению.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки и выполнялось в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации на осуществление научных исследований и разработок.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской Декларацией ВМА и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 66 от 19.06.2003 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 22.01.2016 г., протокол № 76. От всех участников исследования получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал. 2004; 12 (10): 646-652. Mosolov SN. Modern antipsychotic pharmacotherapy for schizophrenia. Russian Medical Journal. 2004; 12(10):646-652 (in Russian).

2. Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(1):137-42. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.1/acarlsson
3. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 Nov;69(11):661-73. doi: 10.1111/pcn.12322
4. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств.* 2017; 1: 2-13. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Modern Therapy of Mental Disorders.* 2017;1:2-13 (in Russian). doi: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982
5. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Семке А.В., Иванова С.А. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндофенотипов. *Генетика.* 2017; 53(1): 100-108. Bocharova AV, Stepanov VA, Marusin AV, Kharkov VN, Vagaytseva KV, Fedorenko OYu, Bokhan NA, Semke AV, Ivanova SA. Association study of genetic markers of schizophrenia and its cognitive endophenotypes (in Russian). *Genetics.* 2017; 53 (1): 100-108 doi: 10.7868/S0016675817010039
6. Gonzalez-Lopez E, Vrana KE. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease. *J Neurochem.* 2020 Jan;152(2):157-181. doi: 10.1111/jnc.14893
7. Cubells JF, Sun X, Li W, Bonsall RW, McGrath JA, Avramopoulos D, Lasseter VK, Wolyniec PS, Tang YL, Mercer K, Pulver AE, Elston RC. Linkage analysis of plasma dopamine β -hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia. *Hum Genet.* 2011;130(5):635-43. doi: 10.1007/s00439-011-0989-6
8. Punaichira TJ, Deshpande SN, Thelma BK. Determination of Dopamine- β -hydroxylase Activity in Human Serum Using UHPLC-PDA Detection. *Neurochem Res.* 2018 Dec;43(12):2324-2332. doi: 10.1007/s11064-018-2653-1
9. Long J, Huang G, Liang B, Ling W, Guo X, Jiang J, Su L. The dopamine beta-hydroxylase gene polymorphism rs1611114 is associated with schizophrenia in the Chinese Zhuang but not Chinese Han population. *Mol Genet Genomics.* 2016 Oct;291(5):1813-21. doi: 10.1007/s00438-016-1221-0
10. Shakiba M, Hashemi M, Shahrabadi S, Rezaei M, Taheri M. Lack of Association Between Dopamine Beta-Hydroxylase (DBH) 19-bp Insertion/Deletion Polymorphism and Risk of Schizophrenia. *Iran J Psychiatry.* 2016 Oct;11(4):239-243. PMID: 28050184; PMCID: PMC5206326.
11. Hui L, Zhang X, Huang XF, Han M, Fernandez F, Yu Y, Sun S, Li W, Chen DC, Xiu MH, Kosten TR, Zhang XY. The dopamine b-hydroxylase 19 bp insertion/deletion polymorphism was associated with first-episode but not medicated chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2012 June; 46(6):733-737. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.016
12. Hui L, Han M, Huang XF, Ye MJ, Zhang X, He JC, Lv MH, Soares JC, Zhang XY. Association between DBH 5'-insertion/deletion polymorphism and cognition in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2016 Mar;77(3):379-85. doi: 10.4088/JCP.14m09629
13. Long J, Huang G, Liang B, Ling W, Guo X, Jiang J, Su L. The dopamine beta-hydroxylase gene polymorphism rs1611114 is associated with schizophrenia in the Chinese Zhuang but not Chinese Han population. *Mol Genet Genomics.* 2016 Oct;291(5):1813-21. doi: 10.1007/s00438-016-1221-0
14. Punaichira TJ, Mukhopadhyay A, Kukshal P, Bhatia T, Deshpande SN, Thelma BK. Association of regulatory variants of dopamine β -hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects. *J Psychopharmacol.* 2020 Mar;34(3):358-369. doi: 10.1177/0269881119895539
15. Cubells JF, Sun X, Li W, Bonsall RW, McGrath JA, Avramopoulos D, Lasseter VK, Wolyniec PS, Tang YL, Mercer K, Pulver AE, Elston RC. Linkage analysis of plasma dopamine β -hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia. *Hum Genet.* 2011 Nov;130(5):635-43. doi: 10.1007/s00439-011-0989-6
16. Sun Z, Ma Y, Li W, He J, Li J, Yang X, Mao P, Cubells JF, Tang YL. Associations between the DBH gene, plasma dopamine β -hydroxylase activity and cognitive measures in Han Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Mar;193:58-63. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.028

Поступила в редакцию 25.12.2020

Утверждена к печати 03.03.2021

Озорнин Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующий отделением клиники первого психотического эпизода ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» (Чита). Author ID РИНЦ 769509.

Говорин Николай Васильевич – Депутат Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук. Author ID РИНЦ 298637. govorin-nik@ya.ru

Сахаров Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, первый проректор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Author ID РИНЦ 556868. Author ID Scopus 57201327574. Researcher ID WoS N-4261-2016. sakharov-chita@yandex.ru

Дутова Анастасия Алексеевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Author ID РИНЦ 636504. dutova.nastya75@yandex.ru

✉ Озорнин Александр Сергеевич, aozor@yandex.ru

UDC 616.895.87-055.1-055.2:615.214:575.113:575.113.2:575.174.015.3-042.62

For citation: Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V., Dutova A.S. Study of the association between dopamine beta-hydroxylase gene rs161115 (C-1021T) polymorphism and schizophrenia symptoms in antipsychotic therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2021; 1 (110): 5–12. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1\(110\)-5-12](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-5-12)

Study of the association between dopamine beta-hydroxylase gene rs161115 (C-1021T) polymorphism and schizophrenia symptoms in antipsychotic therapy

Ozornin A.S.^{1,2}, Govorin N.V.³, Sakharov A.V.¹, Dutova A.S.¹

¹ Chita State Medical Academy

Gorky Street 39A, 672090, Chita, Russian Federation

² V.Kh. Kandinsky Regional Clinical Psychiatric Hospital

District Passage no. 3, 672042, Chita, Russian Federation

³ State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation

Okhotny Ryad Street 1, 103265, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

It is known that disturbances in the functioning of the dopaminergic and noradrenergic systems of the brain are involved in the mechanisms of the development of schizophrenia. An important enzyme involved in the metabolism of dopamine and norepinephrine is dopamine- β -hydroxylase. The established change in the activity of this enzyme in patients with schizophrenia may be due to genetic characteristics. **Objective:** to study the association of the rs161115 (C-1021T) dopamine- β -hydroxylase gene polymorphism with the severity of schizophrenia symptoms in patients with the first episode of schizophrenia during therapy with haloperidol and risperidone. **Material and Methods.** In total, the study included 212 patients of the main group, including 110 men and 112 women. All patients in accordance with ICD-10 were diagnosed with paranoid schizophrenia, follow-up period lasted less than one year, F20.09. The study sample was divided into two clinical groups: group 1 (n=105) – patients took haloperidol, group 2 (n=107) – patients were prescribed risperidone. The control group consisted of 152 people. Human genomic DNA was isolated from whole blood leukocytes. SNP analysis DBH C-1021T rs161115 was performed by polymerase chain reaction. **Results.** In patients with schizophrenia, carriers of the reference allele C SNP DBH rs161115 (C-1021T) were 1.13 times more likely to be present, in whom the risk of developing the disease was 1.8 times increased. It was found that in carriers of the C/T+T/T SNP rs161115 (C-1021T) genotypes, positive symptoms of schizophrenia were more pronounced than in carriers of the C/C genotype. In carriers of these genotypes, with haloperidol and risperidone therapy, positive and general symptoms were reduced in a shorter time, and with haloperidol - negative ones. **Conclusion.** Our data demonstrate the possible role of dopamine- β -hydroxylase genetic defects in the mechanisms of schizophrenia development. At the same time, the severity of clinical symptoms in patients with the first episode of schizophrenia before the start of treatment and their dynamics during antipsychotic therapy are also associated with the dopamine β -hydroxylase SNP rs161115 (C-1021T).

Keywords: positive and negative symptoms of schizophrenia, therapy of patients with the first episode of schizophrenia, antipsychotics, dopamine- β -hydroxylase gene polymorphism.

Received December 25.2020

Accepted March 03.2021

Ozornin Alexander S. – PhD, associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy, head of the department of the clinic of the first psychotic episode, V.Kh. Kandinsky Regional Clinical Psychiatric Hospital, Chita, Russian Federation. RSCI Author ID 769509.

Govorin Nikolay V. – Deputy of the State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Prof, MD. RSCI Author ID 298637. govorin-nik@ya.ru

Sakharov Anatoly V. – MD, associate professor, first vice-rector, head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation. RSCI Author ID 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016. sakharov-chita@yandex.ru

Dutova Anastasiia A. – PhD, senior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation. RSCI Author ID 636504. dutova.nastya75@yandex.ru

✉ Ozornin Alexander S., aozor@yandex.ru