



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-99-106>
УДК 577.21:616.895.8-072.87

Молекулярно-генетическое исследование клинических и когнитивных характеристик шизофрении: отсутствие ассоциаций с генами *SOD2, GSTO1, NQO1*

Е.Г. Полтавская, О.Ю. Федоренко, Е.Г. Корнетова, С.А. Иванова

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634014, Российская Федерация, Томск, ул. Алеутская, 4

Аннотация

Основные особенности шизофрении характеризуются тремя доменами симптомов, включающими позитивные симптомы, негативные симптомы и когнитивный дефицит, взаимное перекрытие которых образует полиморфизм его клинических проявлений. Ранее в молекулярно-генетических исследованиях были обнаружены значительные генетические перекрытия между когнитивными способностями и риском развития шизофрении. Последние данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс может играть важную роль в патофизиологии шизофрении.

Цель исследования: исследовать ассоциации полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* с клиническими характеристиками шизофрении и выраженностью когнитивного дефицита.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 457 пациентов с диагнозом «шизофрения». Из общей группы обследованных пациентов у 150 больных шизофренией проведена оценка когнитивных функций с использованием шкалы BACS. Контрольную группу составили 135 здоровых человек, соответствующих по полу и возрасту группе пациентов. У них осуществлена оценка когнитивных функций. Генотипирование *SOD2* (rs4880), *GSTO1* (rs4925), *NQO1* (rs1800566) проведено методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. При проведении анализа распределения генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов антиоксидантных ферментов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* не было выявлено ассоциаций исследуемых локусов с шизофренией в русской популяции сибирского региона. Также не было обнаружено ассоциаций с клиническим полиморфизмом шизофрении (тип течения, ведущая симптоматика (позитивная или негативная), возраст начала заболевания). Когнитивные способности больных шизофренией и здоровых лиц ожидаемо различались, однако ассоциаций с генетическими особенностями обнаружено не было.

Заключение. В данной работе мы получили отрицательные результаты в отношении ассоциаций полиморфных вариантов генов антиоксидантных ферментов *SOD2* (rs4880), *GSTO1* (rs4925) и *NQO1* (rs1800566) с развитием шизофрении в русской популяции сибирского региона, а также с выраженностью когнитивного дефицита. На клинические проявления заболевания в обследованной выборке генетический профиль по исследуемым локусам не влиял.

Ключевые слова:	генетический полиморфизм, антиоксидантные ферменты, окислительный стресс, когнитивный дефицит.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование проведено в рамках гранта РФФИ № 18-315-20019 «Новые подходы к генетике клинического полиморфизма и нейрокогнитивного дефицита при шизофрении».
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 10 от 05.04.2017 г.).
Для цитирования:	Полтавская Е.Г., Федоренко О.Ю., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Молекулярно-генетическое исследование клинических и когнитивных характеристик шизофрении: отсутствие ассоциаций с генами <i>SOD2</i> , <i>GSTO1</i> , <i>NQO1</i> . <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):99–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-99-106 .

Molecular genetic study of clinical and cognitive features of schizophrenia: No associations with genes *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1*

Evgeniya G. Poltavskaya, Olga Yu. Fedorenko, Elena G. Kornetova,
Svetlana A. Ivanova

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation

Abstract

The main features of schizophrenia are characterized by three domains of symptoms, including positive symptoms, negative symptoms, and cognitive deficits, the overlap of which forms a polymorphism of clinical manifestations. Previous molecular genetic studies have found significant genetic overlaps between the cognitive abilities and the risk of schizophrenia developing. Recent evidence suggests that oxidative stress may play an important role in the pathophysiology of schizophrenia.

Aim. The aim of the study was to investigate the associations of polymorphisms of genes encoding the antioxidant enzymes *SOD2*, *GSTO1*, and *NQO1* with clinical polymorphism of schizophrenia and the severity of cognitive deficit.

Material and Methods. A comprehensive examination of 457 patients with a diagnosis of schizophrenia was carried out. Out of the total group of examined patients, cognitive functions were assessed using the BACS scale in 150 schizophrenic patients. The control group comprised 135 healthy individuals with age and gender corresponding to patient group. Their cognitive function was assessed. Genotyping of *SOD2* (rs4880), *GSTO1* (rs4925), and *NQO1* (rs1800566) was done by real-time PCR.

Results. When analyzing the distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants of genes encoding the antioxidant enzymes *SOD2*, *GSTO1*, and *NQO1*, no associations between the studied loci and schizophrenia in the Russian population of the Siberian region were revealed. Also, no associations were found with clinical polymorphism of disease (disease course type, leading symptoms (positive or negative), and age of disease onset). The cognitive abilities of schizophrenic patients and healthy individuals were different as expected, but no associations with genetic characteristics were found.

Conclusion. In this work, we obtained negative results in regard to associations of polymorphic variants of genes encoding the antioxidant enzymes *SOD2* (rs4880), *GSTO1* (rs4925), and *NQO1* (rs1800566) with the development of schizophrenia in the Russian population in the Siberian region, as well as with the severity of cognitive deficit. The genetic profile for the studied loci did not affect the clinical manifestations of disease in the examined sample.

Keywords:	schizophrenia, genetic polymorphism, antioxidant enzymes, oxidative stress, cognitive deficit.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was carried out within the framework of the RFBR grant No. 18-315-20019 "New approaches to the genetics of clinical polymorphism and neurocognitive deficits in schizophrenia".
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC (protocol No. 10 from 05.04.2017).
For citation:	Poltavskaya E.G., Fedorenko O.Yu., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Molecular genetic study of clinical and cognitive features of schizophrenia: No associations with genes <i>SOD2</i> , <i>GSTO1</i> , <i>NQO1</i> . <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(4):99–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-99-106 .

Введение

Шизофрения – тяжелое психическое расстройство со сложным патогенезом и тяжелым исходом, несмотря на многочисленные подходы к лечению, характеризующееся бредом, галлюцинациями, негативными симптомами и когнитивной дисфункцией [1]. Последние данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс может играть важную роль в патофизиологии шизофрении [1,

2]. Окислительный стресс относится к дисбалансу свободных радикалов, таких как активные формы кислорода (АФК), которые образуются как в результате нормальных метаболических процессов с участием нейромедиаторов, связанных с шизофренией, таких как дофамин и глутамат, так и в результате различных воздействий окружающей среды. При шизофрении предполагается нарушение регуляции метаболизма свободных радикалов, что обнаруживается по аномальной активности критических

антиоксидантных ферментов и другим показателям перекисного окисления липидов в плазме, эритроцитах и спинномозговой жидкости [3]. Однако дальнейшее выяснение роли свободных радикалов и антиоксидантов в развитии шизофрении и ее лечении требует систематических исследований. Окислительный дисбаланс наблюдался у пациентов, никогда не принимавших антипсихотические препараты [4], а также у пациентов, получавших лечение [5].

Основные особенности шизофрении характеризуются тремя доменами симптомов, включающими позитивные симптомы, негативные симптомы и когнитивный дефицит (DSM-5, 2013), взаимное перекрытие которых образует полиморфизм его клинических проявлений [6]. В результате молекулярно-генетических исследований были обнаружены значительные генетические перекрытия между когнитивными способностями и риском развития шизофрении [7]. Когнитивному дефициту отводится большая роль в исследованиях шизофрении, так как он является предиктором не только функционального исхода заболевания, но и плохого ответа на лечение и большей вероятности рецидива. Нарушения познавательной деятельности не обусловлены переходом болезни в хроническую стадию, так как возникают уже в период манифестации заболевания. Более того, снижение когнитивных функций отмечено в периоде, предшествующем манифестации заболевания. Анализ течения болезни показывает, что нейрокогнитивный дефицит не является клинически стабильным, а прогрессирует, особенно в первые годы заболевания. На отдаленных этапах наблюдается снижение темпов нарастания нейрокогнитивного дефицита [8].

Система антиоксидантной защиты включает антиоксидантные ферменты, в том числе супероксиддисмутазу-2 (*SOD2*), глутатион S-трансферазу омега-1 (*GSTO1*) и цитоплазматическую 2-электронную редуктазу (*NQO1*) – член семейства NAD(P)H дегидрогеназы (хинона). Межиндивидуальные различия в антиоксидантной способности, вызванные различным генетическим профилем, могут потенциально влиять на восприимчивость пациента к окислительному повреждению при шизофрении.

Супероксиддисмутазы защищают от окислительного стресса и имеют три формы: Cu-Zn SOD (*SOD1*), расположенную в цитозоле; Mn-SOD (*SOD2*), расположенный в митохондриальном матриксе; и внеклеточную SOD (*SOD3*). Полиморфизмы в *SOD2* были связаны с психическими расстройствами, такими как шизофрения [9] и биполярное расстройство [10], а также с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией [11]. Исследования показывают, что эффекты всех природных вариантов могут в первую очередь отражать функциональный полиморфизм митохондриального транспорта Mn-SOD человека. Несмотря на то, что человеческая *SOD2* является высококонсервативной, миссенс-мутация может оказывать влияние на функцию белка.

Глутатион, один из основных небелковых антиоксидантов и редокс-регуляторов, детоксифицирует активные формы кислорода и, таким образом, играет важную роль в защите нервных тканей. *GST* представляют собой семейство многофункциональных ферментов, которые катализируют конъюгацию восстановленного глутатиона с электрофильными группами широкого спектра соединений, включая канцерогены, загрязнение окружающей среды и продукты окислительного стресса [12]. Гены человеческого *GST* включают по крайней мере восемь раз-

личных семейств генов (альфа, мю, тета, пи, дзета, сигма, каппа, омега), и среди них несколько классов генов *GST* являются полиморфными: *GSTM1* и *M3* (мю), *GSTT1* и *T2* (тета), *GSTP1* (пи) и *GSTO1* (омега). Полиморфизмы *GSTO1*, как было показано, снижают активность фермента [13].

Ген НАД (Ф) Н: хинон оксидоредуктазы 1 (*NQO1*) кодирует цитозольный флавоэнзим, который катализирует двухэлектронное восстановление хинонов до гидрохинонов. Накопленные данные выявили участие *NQO1* в дофаминергической системе [14]. *NQO1* превращает хиноны в относительно стабильные и менее токсичные гидрохиноны и предотвращает образование токсичных семихинонов. Кроме того, *NQO1* играет роль в предотвращении образования активных форм кислорода. Сообщалось, что *NQO1* существует в головном мозге человека и играет роль в нейропротекции [15]. Таким образом, эти физиологические данные указывают на то, что *NQO1* является вариabельным геном-кандидатом, который может быть ассоциирован с предрасположенностью к шизофрении.

Поскольку считается, что окислительное повреждение является важным фактором в патогенезе шизофрении, все известные варианты, возможно, могут вносить вклад в связанные с ее проявлением риски.

Цель исследования: выявление ассоциативных связей генетических полиморфизмов антиоксидантных ферментов *SOD2* (rs4880), *GSTO1* (rs4925), *NQO1* (rs1800566) с шизофренией в русской популяции сибирского региона, а также с клиническими характеристиками данного психического расстройства (возраст дебюта заболевания, тип течения, преобладающая негативная или позитивная симптоматика, выраженность когнитивного дефицита у больных шизофренией).

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 457 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, имеющих диагноз «шизофрения» в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 [16]. Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) [17], на всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией.

Критериями невключения являлись наличие органических и неврологических нарушений, тяжелых соматических заболеваний, приводящих к органной недостаточности, отказ от участия в исследовании. Генетическое исследование проведено во всей группе. Из общей группы обследованных пациентов у 150 больных шизофренией проведена оценка когнитивных функций с использованием шкалы BACS (BRIEF ASSESSMENT OF COGNITION IN SCHIZOPHRENIA – краткий опросник оценки когнитивных функций при шизофрении) [18] в адаптированной русскоязычной версии [19], который включает в себя задания по оценке функции программирования и контроля, речевой беглости, рабочей памяти и моторных навыков. Контрольную группу составили 135 здоровых человек, соответствующих по полу и возрасту группе пациентов. У них проведена оценка когнитивных функций. Критерии включения: возраст 18–60 лет, получение информированного согласия, образование не менее 9 классов, отсутствие органической, неврологической и тяжелой соматической патологии, приводящей к органной недостаточности и

когнитивным нарушениям. Критерии невключения: синдром зависимости от любого психоактивного вещества, употребление любого психоактивного вещества за 3 дня до участия в исследовании. Исследование проведено согласно протоколу, который рассмотрен и утвержден биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Выполнено генотипирование образцов ДНК пациентов с шизофренией и здоровых лиц методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus™ Real-Time PCR System, Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США). Статистический анализ выполнен с помощью программы SPSS 20.0 и в среде R 3.6.1 с использованием базовых функций и дополнительного пакета SNPAssoc. При статистической обработке применены: *t*-критерий Стьюдента, непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test), критерий χ^2 Пирсона, критерий Краскела – Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения, кластерный анализ методом К-средних. Данные представлены в виде

$M \pm m$ (M – среднее значение, m – стандартное отклонение) и в виде $Me (Q_1; Q_3)$, (Me – медиана, Q_1 и Q_3 – нижний и верхний квартили соответственно).

Результаты и обсуждение

Анализ полного набора заданий шкалы BACS у психически здоровых лиц и у больных шизофренией показал, что распределение всех полученных показателей соответствовало нормальному распределению. Полученные данные приведены в таблице 1. По всем показателям, как и ожидалось, значения в группе здоровых отличались от значений в группе больных шизофренией (уровень значимости $p < 0,001$ по всем параметрам шкалы), когнитивные способности у больных шизофренией снижены по отношению к контролю.

Распределение генотипов для всех исследуемых локусов соответствовало закону Харди – Вайнберга (табл. 2).

При проведении сравнения распределений частот аллелей и генотипов исследуемых генов между больными шизофренией и здоровыми донорами не было выявлено ассоциаций исследуемых локусов с шизофренией (табл. 3).

Таблица 1. Сравнение данных выполнения заданий по шкале BACS для русскоязычной популяции сибирского региона здоровых лиц и больных шизофренией, $M \pm m$

Table 1. Comparative data on task performance by the BACS scale in healthy individuals and patients with schizophrenia in the Russian-speaking population of the Siberian region, $M \pm m$

Задание теста Test assignment	Здоровые лица Healthy individuals ($n = 161$)	Больные шизофренией Patients with schizophrenia ($n = 150$)
Заучивание списка слов, баллы List learning, points	41,4 $\pm$ 9,05	34,07 $\pm$ 11,64
Последовательность чисел, баллы Digit sequencing task, points	21,78 $\pm$ 3,69	16,82 $\pm$ 5,38
Двигательный тест с фишками, баллы Token motor task, points	66,84 $\pm$ 16,78	37,39 $\pm$ 19,2
Речевая беглость, баллы Verbal fluency, points	53,73 $\pm$ 11,67	36,85 $\pm$ 14,31
Шифровка, баллы Symbol coding, points	56,79 $\pm$ 11,65	36,57 $\pm$ 15,11
«Башня Лондона», баллы Tower of London, points	18,09 $\pm$ 2,972	13,91 $\pm$ 5,05

Таблица 2. Характеристика полиморфных вариантов генов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1*

Table 2. Characteristics of polymorphic variants of genes *SOD2*, *GSTO1*, and *NQO1*

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Хромосома: положение на хромосоме Chromosome: Position on the chromosome	Регион расположения Location region	Аллели Alleles	Частота минорного аллеля Minor allele frequency	HWE ш, p HWE sch, p	HWE к, p HWE c, p
<i>SOD2</i>	rs4880	6:159692840	missense variant	A/G	0.41 (G)	0,2236	0,8631
<i>GSTO1</i>	rs4925	10:104263031	missense variant	C/A	0.18 (A)	0,8983	0,4783
<i>NQO1</i>	rs1800566	16:69711242	missense variant	G/A	0.29 (A)	0,4908	0,2485

Примечание: проверка на соответствие равновесию Харди – Вайнберга проведена в программной среде R с использованием пакета SNPAssoc; ш – шизофрения, к – контроль.

Note: compliance with the Hardy – Weinberg equilibrium was tested in the R software environment using the SNPAssoc package; sch – schizophrenia, c – control.

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* у здоровых лиц и больных шизофренией, абс., %

Table 3. Frequency distribution for genotypes and alleles of polymorphisms of genes *SOD2*, *GSTO1*, and *NQO1* in healthy individuals and patients with schizophrenia, n , %

Ген Полиморфизм Gene Polymorphism	Генотип Аллель Allele genotype	Здоровые (контроль) Healthy (control)	Больные шизофренией People with schizophrenia	OR	95% CI	χ^2	p
<i>SOD2</i> rs4880	CC	31 (23,3%)	126 (27,6%)	1,25	0,80–1,97	1,079	0,583

Окончание табл. 3
End of table 3

Ген Полиморфизм Gene Polymorphism	Генотип Аллель Allele genotype	Здоровые (контроль) Healthy (control)	Больные шизофренией People with schizophrenia	OR	95% CI	χ^2	<i>p</i>
SOD2 rs4880	CT	68 (51,1%)	215 (47,0%)	0,78	0,48–1,25	1,079	0,583
	TT	34 (25,6%)	116 (25,4%)	0,84	0,48–1,45		
	C	130 (48,9%)	467 (51,1%)	1,09	0,83–1,44	0,407	0,524
	T	136 (51,1%)	447 (48,9%)	0,91	0,70–1,20		
GSTO1 rs4925	CC	73 (57,9%)	211 (53,6%)	0,84	0,56–1,26	0,781	0,677
	CA	44 (34,9%)	154 (39,1%)	1,21	0,79–1,86		
	AA	9 (7,1%)	29 (7,4%)	1,11	0,50–2,47	0,521	0,471
	C	190 (75,4%)	576 (73,1%)	0,89	0,64–1,23		
NQO1 rs1800566	A	62 (24,6%)	212 (26,9%)	1,13	0,81–1,56	1,671	0,434
	GG	78 (58,2%)	283 (61,9%)	1,17	0,79–1,73		
	AG	46 (33,6%)	150 (32,8%)	0,92	0,61–1,39	1,327	0,249
	AA	11 (8,2%)	24 (5,3%)	0,60	0,28–1,28		
	G	202 (75,0%)	716 (78,3%)	1,21	0,88–1,66		
	A	68 (25,0%)	198 (21,7%)	0,83	0,60–1,14		

Далее проведено сравнение распределений частот аллелей и генотипов исследуемых генов между больными шизофренией в зависимости от ведущей симптоматики шизофрении (позитивная или негативная) согласно баллам по шкале PANSS. В исследуемой выборке по ведущей симптоматике пациенты распределились следующим образом: 64,7% – с ведущей негативной симптоматикой, 26% – с ведущей позитивной симптоматикой, у 9,3% ведущую симптоматику выделить не смогли. Не было обнаружено значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* в группах сравнения.

Проведено сравнение распределений частот аллелей и генотипов исследуемых генов между больными шизофренией в зависимости от возраста манифестации заболевания. Приблизительно 8% больных шизофренией характеризовались поздним началом заболевания (старше 40 лет), группа больных с ранним дебютом (до 18 лет)

была представлена 13,5%, для основной части больных шизофренией возраст начала заболевания был от 18 до 40 лет. В ходе исследования не было выявлено ассоциаций генов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* с возрастом дебюта.

При сравнении распределений частот аллелей и генотипов исследуемых генов между больными шизофренией в зависимости от типа течения шизофрении (непрерывный или эпизодический) не было установлено ассоциаций генов антиоксидантных ферментов с типом течения шизофрении.

Далее выполнена проверка гипотезы об ассоциации всех исследуемых полиморфных вариантов генов с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией в русской популяции сибирского региона. Результаты тестирования в группе больных шизофренией и в группе здоровых лиц с различными генотипами по полиморфным вариантам генов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* представлены на рисунках 1 и 2.

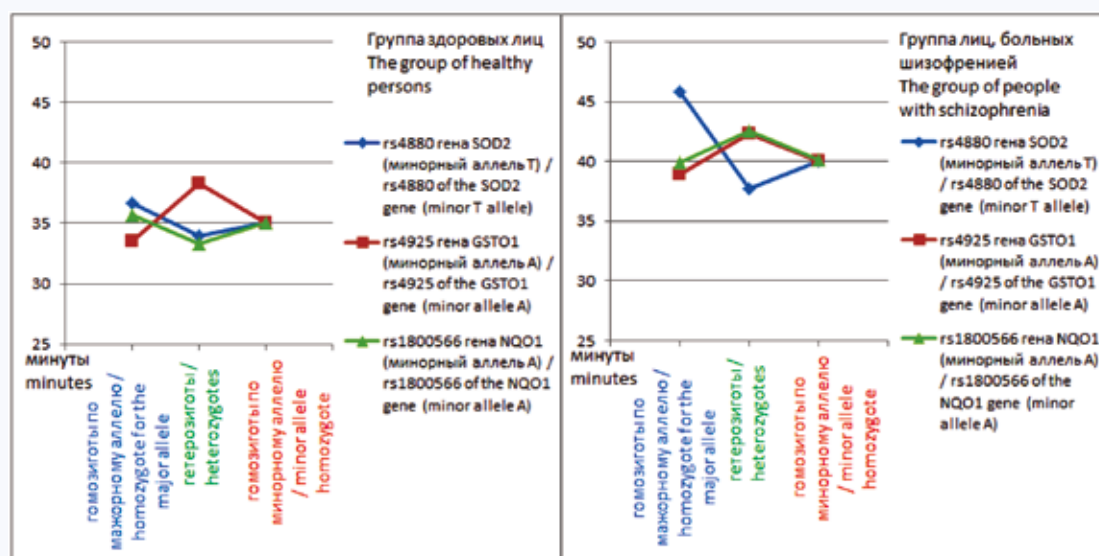


Рис. 1. Общее время выполнения тестов шкалы BACS у здоровых лиц и в группе больных шизофренией (Me) в зависимости от носительства генотипов полиморфизма rs4880 гена *SOD2*, rs4925 гена *GSTO1* и rs1800566 гена *NQO1*

Fig. 1. The total time taken to perform BACS tests in healthy individuals and in the group of schizophrenic patients (Me), depending on carrying the genotypes of *SOD2* polymorphism rs4880, *GSTO1* polymorphism rs4925, and *NQO1* polymorphism rs1800566



Рис. 2. Показатели шкалы BACS у здоровых лиц и в группе больных шизофренией (*Me*) в зависимости от носительства генотипов полиморфизма rs4880 гена *SOD2* (a), rs4925 гена *GSTO1* (b) и rs1800566 гена *NQO1* (c)
Fig. 2. The BACS scale score in healthy individuals and in the group of schizophrenic patients (*Me*) depending on the carriage of genotypes of *SOD2* polymorphism rs4880 (a), *GSTO1* polymorphism rs4925 (b), and *NQO1* polymorphism rs1800566 (c)

Когнитивные способности в группе здоровых лиц значительно выше, чем в группе больных шизофренией, однако в зависимости от генотипа значения по всем тестам шкалы BACS статистически не различались ни в группе здоровых, ни в группе пациентов. Таким образом, мы не получили подтверждения влияния генотипов по исследуемым локусам на выраженность когнитивного дефицита у больных шизофренией.

Учитывая ряд заслуживающих внимания доказательства того, что окислительный стресс связан с шизофренией [1, 2], остаются актуальными исследования, направленные на поиск генетических маркеров шизофрении среди генов, кодирующих антиоксидантные ферменты.

Межиндивидуальные различия в антиоксидантной способности, вызванные различным генетическим профилем, могут потенциально влиять на восприимчивость пациента к окислительному повреждению. Многочисленные данные указывают на генетическую природу когнитивного дефицита при шизофрении [7, 20]. Наследуемость когнитивных нарушений в семьях лиц с шизофренией довольно высокая. На другие особенности течения шизофрении, к которым относятся ведущая симптоматика, тип течения, а также раннее или позднее начало заболевания, также могут влиять генетические особенности. Тем не менее в проведенном исследовании не было выявлено ассоциаций генов *SOD2*, *GSTO1*, *NQO1* с изу-

чаемыми клиническими характеристиками шизофрении. Исследуемые локусы не оказывали влияния на развитие шизофрении в русской популяции сибирского региона.

Заключение

В данной работе мы получили отрицательные результаты в отношении ассоциаций полиморфных вари-

антов генов антиоксидантных ферментов *SOD2* (rs4880), *GSTO1* (rs4925) и *NQO1* (rs1800566) с развитием шизофрении в русской популяции сибирского региона, с типом течения заболевания, ведущей симптоматикой (позитивная или негативная) шизофрении, возрастом начала заболевания, а также с выраженностью когнитивного дефицита.

Литература

1. Terada K., Murata A., Toki E., Goto S., Yamakawa H., Setoguchi S. et al. Atypical antipsychotic drug ziprasidone protects against rotenone-induced neurotoxicity: An *in vitro* study. *Molecules*. 2020;25(18):4206. DOI: 10.3390/molecules25184206.
2. Flatow J., Buckley P., Miller B.J. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2013;74(6):400–409. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.018.
3. Reddy R., Yao J.K. Free radical pathology in schizophrenia: A review. *PLEFA*. 1996;55(1–2):33–43. DOI: 10.1016/s0952-3278(96)90143-x.
4. Li X.F., Zheng Y.L., Xiu M.H., da Chen C., Kosten T.R., Zhang X.Y. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35(4):1064–1067. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.001.
5. Zhang X.Y., Tan Y.L., Cao L.Y., Wu G.Y., Xu Q., Shen Y. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 2006;81(2–3):291–300. DOI: 10.1016/j.schres.2005.10.011.
6. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржанник М.Б., Самойленко Ж.А. и др. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(2):107–118. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-107-118.
7. Федоренко О.Ю., Иванова С.А. Новый взгляд на генетику нейрокогнитивного дефицита при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):183–192. DOI: 10.17116/jnevro2020120081183.
8. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):75–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2012-2514.
9. Akyol O., Yanik M., Elyas H., Namli M., Canatan H., Akin H. et al. Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005;29(1):123–131. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.10.014.
10. Fullerton J.M., Tiwari Y., Agahi G., Heath A., Berk M., Mitchell P.B. et al. Assessing oxidative pathway genes as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* 2010;12(5):550–556. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2010.00834.x.
11. Al Hadithy A.F.Y., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Wilffert B., Semke A., Fedorenko O. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum. Psychopharmacol.* 2010;25(1):84–91. DOI: 10.1002/hup.1087.
12. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000;61(3):154–166. DOI: 10.1159/000028396.
13. Tanaka-Kagawa T., Jinno H., Hasegawa T., Makino Y., Seko Y., Hanio-ka N. et al. Functional characterization of two variant human GSTO 1-1s (Ala140Asp and Thr217Asn). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;301(2):516–520. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)03066-8.
14. Go J., Ryu Y.K., Park H.Y., Choi D.H., Choi Y.K., Hwang D.Y. et al. NQO1 regulates pharmacological behavioral effects of D-amphetamine in striatal dopaminergic system in mice. *Neuropharmacology*. 2020;170:108039. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108039.
15. Duffy S., So A., Murphy T.H. Activation of endogenous antioxidant defenses in neuronal cells prevents free radicals-mediated damage. *Journal of Neurochemistry*. 1998;71(1):69–77. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.71010069.x.
16. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993:262.
17. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
18. Keefe R.S., Harvey P.D., Goldberg T.E. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr. Research*. 2008;102(1–3):108–115. DOI: 10.1016/j.schres.2008.03.024.
19. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф П.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией». *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(3):13–19.
20. Голымбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении. *Молекулярная биология*. 2008;42(5):830–839.
21. S.S. Korsakova. 2020;120(8):183–192 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2020120081183.
22. Gurovich I.Ya., Shmukler A.B., Zaitseva Yu.S. Neurocognitive deficit in patients with schizophrenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):75–78 (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2012-2514.
23. Akyol O., Yanik M., Elyas H., Namli M., Canatan H., Akin H. et al. Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005;29(1):123–131. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2004.10.014.
24. Fullerton J.M., Tiwari Y., Agahi G., Heath A., Berk M., Mitchell P.B. et al. Assessing oxidative pathway genes as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* 2010;12(5):550–556. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2010.00834.x.
25. Al Hadithy A.F.Y., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Wilffert B., Semke A., Fedorenko O. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum. Psychopharmacol.* 2010;25(1):84–91. DOI: 10.1002/hup.1087.
26. Hayes J.D., Strange R.C. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology*. 2000;61(3):154–166. DOI: 10.1159/000028396.
27. Tanaka-Kagawa T., Jinno H., Hasegawa T., Makino Y., Seko Y., Hanio-ka N. et al. Functional characterization of two variant human GSTO 1-1s (Ala140Asp and Thr217Asn). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;301(2):516–520. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)03066-8.

14. Go J., Ryu Y.K., Park H.Y., Choi D.H., Choi Y.K., Hwang D.Y. et al. NQO1 regulates pharmacological effects of D-amphetamine in striatal dopaminergic system in mice. *Neuropharmacology*. 2020;170:108039. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108039.
15. Duffy S., So A., Murphy T.H. Activation of endogenous antioxidant defenses in neuronal cells prevents free radicals-mediated damage. *Journal of Neurochemistry*. 1998;71(1):69–77. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.71010069.x.
16. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993:262.
17. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261.
18. Keefe R.S., Harvey P.D., Goldberg T.E. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr. Research*. 2008;102(1–3):108–115. DOI: 10.1016/j.schres.2008.03.024.
19. Sarkisyan G.R., Gurovich I.Ya., Kif R.S. Normative data for the Russian population and standardization of the brief assessment of cognitive in schizophrenia (BACS) scale. *Social and Clinical Psychiatry*. 2010;20(3):13–19 (In Russ.).
20. Golimbet V.E. Molecular genetic studies of cognitive deficit in schizophrenia. *Molecular Biology*. 2008;42(5):738–746 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Полтавская Е.Г. – статистическая обработка данных, осмысление результатов, написание текста, подготовка исходного варианта рукописи.
Федоренко О.Ю. – доработка текста статьи, переработка рукописи.
Корнетова Е.Г. – разработка дизайна и выбор методологии в клинической части исследования, редактирование текста рукописи.
Иванова С.А. – концепция и дизайн исследования, переработка рукописи, доработка текста статьи.

Сведения об авторах

Полтавская Евгения Григорьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1504-7966.

E-mail: egboyarko@mail.ru.

Федоренко Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9565-6314.

E-mail: f_o_y@mail.ru.

Корнетова Елена Георгиевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5179-9727.

E-mail: kornetova@sibmail.com.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7078-323X.

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com.



Полтавская Евгения Григорьевна, e-mail: egboyarko@mail.ru.

Information on author contributions

Poltavskaya E.G. – statistical data processing, interpretation of results, writing the manuscript, and preparation of the initial version of manuscript for publication.

Fedorenko O.Yu. – revision of the manuscript.

Kornetova E.G. – development of study design, selection of methodology for the clinical part of the study, and editing the text of the manuscript.

Ivanova S.A. – study concept, study design, manuscript revision, and manuscript correction.

Information about the authors

Evgeniya G. Poltavskaya, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1504-7966.

E-mail: egboyarko@mail.ru.

Olga Yu. Fedorenko, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-9565-6314.

E-mail: f_o_y@mail.ru.

Elena G. Kornetova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5179-9727.

E-mail: kornetova@sibmail.com.

Svetlana A. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Psychiatry, Narcology, and Psychotherapy, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-7078-323X.

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com.

Evgeniya G. Poltavskaya, e-mail: egboyarko@mail.ru.

Received May 14, 2021

Поступила 14.05.2021