SNAP-25 и *DTNBP1* как гены-кандидаты когнитивных резервов при шизофрении

М.В. АЛФИМОВА[1]*, В.Е. ГОЛИМБЕТ[1], М.В. МОНАХОВ[1], Л.И. АБРАМОВА[1], Е.В. АКСЕНОВА[1], В.Г. КАЛЕДА[1], Н.В. ВЕЛИКАЯ[2]

[1]Научный центр психического здоровья РАМН; [2]городская клиническая психиатрическая больница №1 им. Н.А. Алексеева, Москва

SNAP-25 and *DTNBP1* as candidate genes for cognitive reserve in schizophrenia

M.V. ALFIMOVA, V.E. GOLIMBET, M.V. MONAKHOV, L.I. ABRAMOVA, E.V. AKSENOVA, V.G. KALEDA, N.V. VELIKAYA

Mental Health Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences; Alekseev City Psychiatric Hospital №1, Moscow

Под когнитивными резервами (КР) понимают особенности строения и работы ЦНС, обеспечивающие поддержание нормального уровня когнитивного функционирования в условиях патологии. Цель работы состояла в поиске генов КР при шизофрении. Согласно гипотезе, накопление благоприятных аллелей генов КР должно наблюдаться у здоровых родственников больных относительно больных и общей популяции (контроля) и у больных без когнитивного дефицита и с меньшей выраженностью негативных симптомов относительно прочих больных и контроля. При этом больные в целом не должны отличаться от общей популяции по частоте данного аллеля. Для анализа были выбраны гены *SNAP-25* и *DTNBP1*. По маркеру *T1065G SNAP-25* были прогенотипированы 278 больных шизофренией, 126 родственников и 207 контрольных испытуемых, по маркеру *P1763 DTNBP1* — 202 больных, 229 родственников и 262 контроля. Исследование показало, что среди сиблингов больных имеется тенденция к накоплению аллеля *G* гена *SNAP-25*; он также чаще встречается у больных без когнитивного дефицита, чем у больных с дефицитом (p=0,003) и контроля (p=0,002), связан с индексом когнитивного функционирования у больных (p=0,012) и контроля (p=0,006) и с выраженностью негативных симптомов у больных (p=0,023). При этом ген *SNAP-25* не ассоциирован с заболеванием. Таким образом, аллель *G SNAP-25* можно рассматривать в качестве маркера высоких КР.

Ключевые слова: *шизофрения, когнитивные резервы, гены, SNAP-25, DTNBP1.*

Cognitive reserve (CR) postulates that individual differences in the cognitive processes or neural networks underlying task performance allow some people to cope better than others with brain damage. An aim of the study was to search for candidate genes for CR in schizophrenia. We propose that higher frequencies of low risk alleles is observed in healthy relatives of schizophrenic patients compared to patients and controls and in patients without neurocognitive deficit and with less severity of the disease compared to other patients and controls. Besides, frequencies of these alleles in patients should be similar to those in general population. Authors studied *SNAP-25* and *DTNBP1* genes. The polymorphism *T1065G* of *SNAP-25* was genotyped in 278 patients with schizophrenia, 126 their relatives and 207 controls and the polymorphism *P1763* of *DTNBP1* was genotyped in 202 patients, 229 relatives and 262 controls. There was a trend towards the increase in the frequency of an G allele of *SNAP-25* in siblings of patients. The frequency of this allele was higher in patients without neurocognitive deficit compared to patients with cognitive deficit (p=0.003) and controls (p=0.002). The allele was associated with index of cognitive functioning in patients (p=0.012) and controls (p=0.006) and with the severity of negative symptoms in patients (p=0.023). At the same time, the polymorphism *T1065G* was not associated with schizophrenia. Therefore, an allele G may be considered as a marker for higher CR.

Key words: *schizophrenia, cognitive reserve, genes, SNAP-25, DTNBP1.*

Существует большая межиндивидуальная вариативность в выраженности когнитивного снижения под воздействием факторов, нарушающих обычный модус работы мозга — старения, стресса, неврологических и психических заболеваний. Есть основания предполагать, что в ее основе лежит не только разная степень поражения мозга, но и неодинаковые компенсаторные возможности. В последние годы в качестве теоретической основы изучения компенсаторных механизмов преимущественно используют концепцию когнитивных резервов (КР) [42, 43]. Под КР понимают особенности строения и работы ЦНС, обеспечивающие поддержание нормального уровня когнитивного функционирования в условиях патологии. Понятие КР (первоначально «мозговые резервы») призвано объяснить отсутствие прямой зависимости между выраженностью когнитивных нарушений и степенью анатомического или функционального нарушения мозга. В данном значении оно впервые было применено к пациентам, страдающим болезнью Альцгеймера [23]. Впоследствии КР исследовались в отношении разных форм де-

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: m.alfimova@gmail.com

менций и вариативности нормального старения [33, 34, 39, 41, 49]. J. Barnett и соавт. [5] полагают, что изучение КР важно и для понимания индивидуальных различий по причинам и последствиям таких расстройств, как шизофрения, биполярный психоз и депрессия, поскольку КР могут модулировать риск возникновения болезни, выраженность симптомов и функциональный исход. Возможно, такое изучение приведет к созданию медикаментозных и немедикаментозных терапевтических программ, увеличивающих КР.

Нейробиология КР остается нераскрытой. Первоначально предполагалось, что мозговые резервы обеспечиваются большим количеством нейронов. Современная концепция подразумевает способность эффективно и гибко использовать имеющиеся ресурсы ЦНС, при этом под эффективностью понимают высокую мощность сформированных для решения тех или иных задач нейронных сетей, а под гибкостью — возможность использовать обходные пути при поражении специализированной нейросети [41, 43]. Исследования на животных показали, что формирование КР происходит под действием обогащенной среды. Психическая и физическая активность в ответ на требования стимулирующей среды усиливает разветвленность синаптических связей, благодаря чему для решения средовых задач и совладания с повреждением мозга могут привлекаться альтернативные сети, и все существующие сети могут использоваться с бóльшим эффектом [33, 34, 37]. У человека в качестве индикаторов обогащенной среды рассматривают образовательный уровень, сложность профессиональной деятельности, психически и социально активный стиль жизни, а как индикатор аккумулированных когнитивных резервов — преморбидный интеллект. Прогностически благоприятное значение перечисленных признаков для сохранения психического здоровья в пожилом возрасте подтверждается многочисленными эмпирическими данными [15, 31, 41].

Таким образом, в основе КР, по-видимому, лежит количество или возможность формирования новых связей между нервными клетками. На этом основании можно предположить, что молекулярными компонентами КР могут быть белки, участвующие в построении синаптических структур нейронов. Поскольку индивидуальные различия в свойствах этих белков в существенной степени обусловлены генетическим полиморфизмом, мы предприняли попытку выявить гены когнитивных резервов при шизофрении.

Шизофрения развивается на почве генетической уязвимости и влечет нарушение когнитивных функций у большинства пациентов. Наша гипотеза состояла в том, что 1) в группе лиц, предрасположенных к шизофрении, но остающихся здоровыми (т.е. родственники больных), должно наблюдаться накопление благоприятных аллелей генов КР относительно здоровых без наследственного предрасположения к шизофрении и заболевших; 2) таких аллелей должно быть больше у больных без когнитивных нарушений; 3) благоприятные аллели могут снижать выраженность симптомов болезни. При этом больные в целом не должны отличаться от общей популяции по частоте данного аллеля (т.е. ген не должен быть ассоциирован с заболеванием), что отличает гены КР от генов, формирующих предрасположенность к болезни и тесно связанных с ее патогенезом. Для анализа были выбраны гены *SNAP-25* и *DTNBP1*. Кодируемые ими белки играют роль в росте нейритов и экзоцитозе и могут взаимодействовать друг с другом *in vitro* [17].

Синаптосомный белок с молекулярной массой 25 кД (synaptosomal-associated protein, *SNAP-25)* является частью комплекса SNARE, обеспечивающего соединение везикулы с мембраной клетки и выброс нейромедиатора в синаптическое пространство. Показано также, что он играет важную роль в связанной с обучением нейропластичности во взрослом мозге и формированием синаптических связей в раннем онтогенезе [22, 35]. Имеются данные о корреляции уровня взаимодействия *SNAP-25* и синтаксина (последний также входит в комплекс SNARE) с устойчивостью к развитию деменции и более высокими когнитивными показателями в старческом возрасте [21]. Кроме того, в префронтальной (поле Бродмана 9) и поясной коре больных шизофренией были найдены повышенные уровни *SNAP-25*, тогда как в ряде других регионов мозга они снижены [16, 46]. Было высказано предположение, что изменения уровней белка в разных зонах мозга отражают не только депрессию его выработки в некоторых нейронных сетях, но и гиперактивность других путей, которая является результатом действия компенсаторных механизмов при шизофрении [47].

Ген *SNAP-25* расположен на хромосомном участке 20p12-p11.2. Ввиду представлений о связи КР с преморбидным интеллектом важно отметить, что найдена ассоциация между маркерами rs363039, rs363043, rs363016 и rs363050 в первом интроне гена *SNAP-25* с интеллектом в общей популяции [19] и маркеров *MnlI* и *DdeI*, расположенных в 3'-нетранслируемой области гена, с отдельными когнитивными функциями у больных шизофренией и здоровых [1, 38]. Хотя данные широкогеномного сканирования указывают на сцепление содержащего ген *SNAP-25* локуса 20p12.3-p11 с шизофренией [28], исследования методом ассоциаций данную связь преимущественно не подтверждают [45].

Дистробревин-связывающий протеин 1 (dystrobrevin-binding protein 1, *DTNBP1*) экспрессируется в нейронах многих регионов мозга, где является преимущественно частью комплекса BLOC-1, играющего важную роль в нейроразвитии. Показано также, что он участвует в регуляции экзоцитоза и биогенезисе везикул [11, 17]. Ген *DTNBP1* локализован на участке 6p22.3. Как и *SNAP-25*, он ассоциирован с интеллектом в общей популяции [8, 30, 40]. Имеются данные о его связи с когнитивным снижением и негативными симптомами при шизофрении [9, 12, 13, 48, 51]. *DTNBP1* — ген-кандидат для шизофрении [3, 29, 44], что делает его менее вероятным компонентом КР по сравнению с геном *SNAP-25*, несмотря на вовлеченность обоих генов в общие биологические процессы в клетке.

Целью исследования была проверка соответствия генов *SNAP-25* и *DTNBP1* перечисленным выше критериям гена-кандидата для когнитивных резервов.

Ранее авторами [1] было обнаружено, что аллель *G* гена *SNAP-25* (полиморфизм *T1065G, MnlI,* rs3746544) связан с лучшими когнитивными показателями в популяции и семьях больных. Поэтому мы предполагали, что он является протективным относительно развития шизофрении и выраженности ее проявлений. Для гена *DTNBP1* протективным в соответствии с имеющимися данными [8, 9, 18, 44] может быть генотип *TT (*полиморфизм *P1763,* rs2619522).

Материал и методы

В исследование были включены больные с расстройствами шизофренического спектра (рубрики F20, F21, F25 по МКБ-10), находившиеся на стационарном лечении в Научном центре психического здоровья РАМН и московской городской психиатрической больнице №1 им. Н.А. Алексеева, родственники больных шизофренией первой степени родства, не страдающие эндогенными психозами, и психически здоровые без наследственной отягощенности психозами (контроль).

Всего были обследованы 974 человека. Из них с помощью маркера *T1065G* в гене *SNAP-25* были прогенотипированы 611 человек (далее — выборка *SNAP-25*); с помощью маркера *P1763* в локусе *DTNBP1* — 693 человека (выборка *DTNBP1*). Демографическая характеристика выборок представлена в **табл. 1**. Все испытуемые были информированы о целях и процедуре исследования и дали согласие на участие в нем.

392 человека (105 больных, 105 родственников и 182 лица контрольной группы), в том числе из выборки *SNAP-25* 275 человек (65 больных, 70 родственников и 140 контроля) и *DTNBP1* 342 человека (70 больных, 99 родственников и 173 контроля), прошли экспериментально-психологическое обследование. Оно включало в себя оценку управляющих (исполнительные, регуляторные) функций и вербальной эпизодической памяти (более подробно см. [1]). В данной работе для определения общего уровня когнитивного функционирования были использованы четыре признака, отражающие состояние управляющих функций: вербальной рабочей памяти, вербальной беглости и избирательного зрительного внимания. Для оценки рабочей памяти использовали кратковременное удержание рядов слов и серийное отсчитывание в уме по 2 и 5 из 200. В первом случае испытуемых просили запомнить и повторить как можно больше слов из ряда, зачитанного экспериментатором. Каждому испытуемому предъявляли два ряда по 10 слов. Показатель — среднее количество воспроизведенных слов. Показатель успешности серийного отсчитывания — количество верно выполненных операций в минуту. При измерении вербальной беглости испытуемому предлагали назвать за 1 мин как можно больше слов, принадлежащих к определенной семантической категории. Каждый испытуемый сначала называл животных, а затем — фрукты. Учитывали суммарное количество названных слов, принадлежащих к указанным категориям. Избирательность внимания измеряли с помощью методики Мюнстерберга. Испытуемому предъявляли бланк с рядами букв, среди которых имелись слова, и предлагали их называть. Показатель — количество найденных слов.

ДНК выделяли из венозной крови фенол-хлороформным методом. Генотипирование по маркеру *T1065G SNAP-25* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Условия ПЦР и последовательности праймеров приведены в [1]. Генотипирование по маркеру *P1763 DTNBP1* осуществляли методом 5'-нуклеазного анализа [2].

Для обработки результатов использовали программу Statistica 6.0 для Windows. При сравнении групп по частотам генотипов использовали критерий χ^2 и односторонний критерий *t* для сравнения долей. Для вычисления интегрального показателя когнитивного функционирования — метод главных компонент. В качестве индекса когнитивного функционирования использовали значения первой главной компоненты без вращения. Предварительно четыре первичных когнитивных показателя были стандартизованы. При оценке роли генотипа в когнитивном функционировании применяли построение общей линейной модели с группой (больные, родственники и контроль), генотипом и возрастом в качестве независимых переменных и значением когнитивного индекса — зависимой. При обнаружении значимых эффектов генотипа проводили плановое попарное сравнение лиц с разными генотипами в каждой группе.

Результаты и обсуждение

Ассоциация маркеров с развитием заболевания. Распределение частоты генотипов и аллелей в исследуемых ко-

Таблица 1. **Демографическая характеристика выборок, прогенотипированных по маркерам *MnlI SNAP-25* и *P1763 DTNBP1***

Выборка	*SNAP-25*	*DTNBP1*
Число больных	278	202
Мужчины/женщины	159 (55%)/119	153 (76%)/49
Средний возраст, годы	34,2±12,8	32,3±11,9
Диагностическая рубрика по МКБ-10, число больных		
F20	229	176
F21	21	4
F25	28	22
Число родственников	126	229
Мужчины/женщины	60(48%)/66	105 (46%)/124
Средний возраст, годы	46,9±12,7	45,1±11,6
Число лиц в контрольной группе	207	262
Мужчины/женщины	81(39%)/126	124(47%)/138
Средний возраст, годы	31,8±12,7	30,0±10,6
Всего обследованных	611	693
Мужчины/женщины	300 (49%)/311	382 (55%)/311
Средний возраст, годы	36,1±14,0	35,7±13,1

Таблица 2. **Частоты аллелей и генотипов по маркерам *MnlI SNAP-25* и *P1763 DTNBP1* в группах больных, родственников и контроля**

Выборка	Генотип			Аллель	
SNAP-25	*TT*	*TG*	*GG*	*T*	*G*
Больные	112 (40%)	141 (51%)	25 (9%)	66%	34%
Родственники	47 (37%)	72 (57%)	7 (6%)	66%	34%
Контроль	88 (43%)	94 (45%)	25 (12%)	65%	35%
Всего	247 (40,4%)	307 (50,2%)	57 (9,3%)	66%	34%
DTNBP1	*TT*	*TG*	*GG*	*T*	*G*
Больные	151 (75%)	48 (24%)	3 (1%)	87%	13%
Родственники	156 (68%)	67 (29%)	6 (3%)	83%	17%
Контроль	189 (72%)	66 (25%)	7 (3%)	85%	15%
Всего	496 (72%)	181 (26%)	16 (2%)	85%	15%

Примечание. Различия групп по генотипам: *SNAP-25* — χ^2=6,33, df=4, p=0,18; *DTNBP1* — χ^2=2,90, df=4, p=0,30.

Таблица 3. **Нагрузки когнитивных признаков на первую главную компоненту**

Признак	Факторные нагрузки
Кратковременная память	–0,73
Отсчитывание	–0,74
Избирательное внимание	–0,62
Вербальная беглость	–0,83
Собственное значение первой главной компоненты	2,15

гортах представлено в **табл. 2**. Среди контроля для обоих маркеров оно не отличалось от ожидаемого распределения Харди—Вайнберга (χ^2=0; p>0,99 для *SNAP-25* и χ^2=0,18; p>0,50 для *DTNBP1*). Для *DTNBP1* оно также не отличалось от ожидаемого распределения Харди—Вайнберга и в группе больных шизофренией (χ^2=0,14; p>0,50). Группы значимо не различались по частотам различных генотипов. Таким образом, не обнаружено тенденций к ассоциации заболевания с генами *SNAP-25* и *DTNBP1*.

Для целей дальнейшего анализа лица с генотипами *SNAP-25 GG* и *TG* были объединены в одну группу носителей потенциально протективного аллеля *G*. Для проверки гипотезы о его возможном накоплении у здоровых родственников долю носителей аллеля *G* среди родственников сравнивали с таковой в контроле и среди больных с помощью одностороннего критерия. В общей группе родственников накопления аллеля *G* не обнаружено. Вместе с тем при разделении родственников на непрошедших (до 43 лет, преимущественно сиблинги больных) и прошедших (от 43 лет и старше, преимущественно родители больных) возрастной период повышенного риска развития заболевания, выявилась тенденция в ожидаемом направлении. В группе родственников до 43 лет (37 человек) носителей аллеля *G* было 70% против 57% в норме и 60% среди больных (p=0,07 и p=0,12). Для исключения выборочных искажений провели повторный анализ частоты аллеля *G* в подгруппе родственников, для которых имелись данные о генотипе пробанда. Были получены аналогичные результаты, что и для группы родственников в целом. Доля носителей аллеля *G* в группе из 61 пробанда составила 61%, среди их 88 родителей — 58% и 21 сиблинга — 71%.

Лица с аллелем *G* гена *DTNBP1* были объединены в одну группу. Вопреки гипотезе, родственники имели сниженную частоту генотипа *TT* **(см. табл. 2)**, хотя отличия от нормы и больных не достигали уровня значимости (p=0,17 и p=0,06). Родственники до 43 и от 43 лет не различались между собой по доле лиц—носителей генотипа *TT DTNBP1* (по 68%).

Связь с когнитивным функционированием. При проведении анализа методом главных компонент был получен один значимый фактор, объясняющий 54% общей дисперсии когнитивных признаков. Он включал в себя все признаки с высокими факторными весами с отрицательным знаком **(табл. 3)**. Таким образом, бóльшие индивидуальные значения фактора (когнитивный индекс) означали худшее когнитивное функционирование. Средние значения индекса составили у больных 0,79±0,79, у родственников 0,03±0,84, у контроля –0,54±0,85.

На основании индекса больные были разделены на группы без когнитивного дефицита (24%) и с таковым (76%). По частотам такое разделение соответствует данным литературы [20, 36]. В том числе в выборке *SNAP-25* больных без дефицита было 26%, а *DTNBP1* — 20%. К больным с дефицитом относили тех, у кого значение когнитивного индекса отличалось от среднего контрольной группы в сторону ухудшения более чем на одно стандартное отклонение.

Построение общей линейной модели для каждого из маркеров показало, что при учете возраста значимый эффект на когнитивное функционирование оказывает принадлежность к группе (p=0,000). Кроме того, был выявлен значимый эффект генотипа по гену *SNAP-25* (F=7,46, p=0,007). Дальнейшее попарное сравнение показало, что в группах больных и контроля носительство аллеля *G* было связано с более высоким уровнем когнитивного функционирования (F=6,44, p=0,012 и F=7,55, p=0,006 соответственно) **(табл. 4)**.

Также имела место тенденция к влиянию генотипа по гену *DTNBP1* на вариативность когнитивного индекса (F=3,84, p=0,051). Однако значимый благоприятный эффект генотипа *TT* был обнаружен только в контроле (F=4,97, p=0,027) **(см. табл. 4)**.

При анализе доли носителей аллеля *G* гена *SNAP-25* выявлено накопление лиц с данным аллелем среди больных без когнитивного дефицита относительно нормы и больных с дефицитом (94% против 57% в норме и 56% сре-

Таблица 4. **Значения когнитивного индекса в группах в зависимости от генотипа по маркерам *MnlI SNAP-25* и *P1763 DTNBP1***

Выборка	Генотип	
SNAP-25	*TT*	*G+*
Больные*	1,07±0,70 (*n*=22)	0,50±0,83 (*n*=43)
Родственники	0,05±0,78 (*n*=30)	0,10±0,74 (*n*=40)
Контроль*	–0,32±0,83 (*n*=58)	–0,64±0,88 (*n*=82)
DTNBP1	*TT*	*G+*
Больные	0,80±0,73 (*n*=51)	0,96±0,70 (*n*=19)
Родственники	–0,002±0,92 (*n*=62)	0,10±0,76 (*n*=37)
Контроль*	–0,66±0,81 (*n*=130)	–0,35±0,85 (*n*=43)

Примечание. * — в группах больных и контроля имели место значимые различия между носителями разных генотипов *SNAP-25* (F=6,44, *p*=0,012 и F=7,55, *p*=0,006 соответственно); для *DTNBP1* различия значимы только в контрольной группе (F=4,97, *p*=0,027).

ди больных с когнитивным дефицитом, *p*=0,002 и *p*=0,003). В то же время частота генотипа *TT DTNBP1* у больных без дефицита показала лишь тенденцию к повышению относительно контроля и больных с дефицитом (86% против 72% в норме и 70% у больных с когнитивным дефицитом, *p*=0,126 и *p*=0,115).

Ассоциация генов с симптомами заболевания. Для каждого из генов в группах больных была проведена серия ANOVA с генотипом (наличие/отсутствие аллеля *G*) в качестве независимой переменной и выраженностью позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов, измеренных с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS) в период обследования, в качестве зависимой переменной. Была выявлена значимая связь между геном *SNAP-25* и выраженностью негативной симптоматики (*n*=250, F=5,18, *p*=0,023). Пациенты с аллелем *G* отличались меньшей выраженностью негативных симптомов (20,7±7,1) от пациентов с генотипом *TT* (22,7±6,5).

В связи с этим возник вопрос, не являются ли негативные симптомы фактором, опосредующим связь между геном *SNAP-25* и когнитивными функциями. Для его решения был проведен медиаторный анализ [6]. Соответствующая серия регрессионных уравнений показала, что носительство аллеля *G* гена *SNAP-25* является значимым предиктором и негативных симптомов (значимость коэффициента регрессии *p*=0,030) и когнитивного функционирования (*p*=0,008). Негативные симптомы являются значимым предиктором когнитивного индекса в группе больных (*p*=0,001). При одновременном введении в модель генотипа по гену *SNAP-25* и негативных симптомов влияние обеих переменных на когнитивное функционирование больных значимо (для генотипа *p*=0,016, для негативных симптомов *p*=0,022). Следовательно, имеет место независимый от негативной симптоматики вклад гена *SNAP-25* в развитие когнитивного дефицита. При этом генотип объясняет более существенную долю дисперсии когнитивного индекса (r^2=9%), чем негативной симптоматики (r^2=1,5%).

Таким образом, проведенное исследование показало, что ген *SNAP-25* 1) не ассоциирован с заболеванием, 2) связан с когнитивным функционированием в норме и у больных, 3) модифицирует выраженность негативной симптоматики, 4) в группе пациентов без когнитивного дефицита имеет место накопление благоприятного аллеля *G* этого гена. Кроме того, обнаружена искомая тенденция, не достигавшая уровня значимости, к накоплению аллеля *G* в группе непораженных родственников, не прошедших возраст риска заболевания. Эти данные позволяют заключить, что в целом ген *SNAP-25* удовлетворяет основным критериям кандидата для когнитивных резервов и его аллель *G* можно рассматривать в качестве маркера КР.

Согласно полученным результатам, ген *SNAP*-25 имеет выраженное влияние на некоторые проявления шизофрении и гораздо меньшее — на риск развития болезни у предрасположенных лиц. Возможно, это объясняется тем, что молекулярные компоненты КР являются не общими, а специфическими для разных мозговых процессов. Наши данные, в частности, указывают на связь гена *SNAP-25* с модуляцией работы префронтальной коры, опосредующей управляющие функции и негативную симптоматику. Это согласуется с данными литературы, согласно которым у больных шизофренией увеличение уровней *SNAP-25* найдено в поле Бродмана 9, в то время как в других отделах передней коры, гиппокампе и некоторых подкорковых структурах выявлено снижение содержания белка или экспрессии гена [4, 14, 46, 47, 50].

Исследования на животных и человеческом мозге показали, что лечение галоперидолом увеличивает уровни *SNAP-25* в некоторых регионах мозга [4], а клозапин не влияет на них [4, 7, 10]. При изучении полиморфизма гена *SNAP-25* данные менее согласованы. Так, D. Müller и соавт. [32] выявили ассоциацию полиморфизма *MnlI* с ответом на лечение разными классами нейролептиков, а I. Spellmann и соавт. [38] подобного эффекта не обнаружили. Тем не менее возможно, что отчасти эффекты существующих антипсихотических препаратов объясняются активацией КР через регуляцию уровней *SNAP*-25 в префронтальной коре.

В согласии с данными литературы [8, 30, 40], мы нашли ассоциацию гена *DTNBP1* с уровнем когнитивного функционирования в норме. Однако влияние на когнитивное функционирование больных наблюдалось лишь на уровне тенденции. Не было выявлено влияния полиморфизма гена на выраженность симптоматики или накопления благоприятного генотипа в группе непораженных родственников. Такие данные не подтверждают гипотезу о связи гена *DTNBP1* с КР.

До настоящего времени относительно шизофрении в качестве маркера КР изучали только преморбидный интеллект. Показано, что он действительно является важным предиктором развития расстройств шизофренического спектра и их тяжести. Это рассматривают не только как доказательство вклада влияющих на интеллект факто-

ров нейроразвития в повышение риска заболевания, но и как проявление протективного действия интеллекта в отношении развития шизофрении через повышение КР [24—26]. Вместе с тем оказалось, что есть пациенты, которые извлекают пользу из когнитивных резервов, т.е. их преморбидные способности находятся в диапазоне средних/высоких и остаются стабильными после начала заболевания. Однако имеются и те, чьи когнитивные способности, находясь первоначально в том же диапазоне, снижаются [27]. При этом за исключением уровня образования пока не удалось найти клинических и демографических предикторов устойчивости когнитивного функционирования [20, 27]. В нашем исследовании впервые проведен поиск маркеров развития когнитивного дефицита при шизофрении на молекулярном уровне. Полученные результаты свидетельствуют, что определенные генетические варианты *SNAP-25* могут быть одним из факторов высоких КР, обеспечивающих использование запасных нейрональных ресурсов для компенсации когнитивного дефекта, обусловленного развитием болезни. Эти данные, однако, требуют подтверждения на независимых выборках.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Грищенко И.К., Лежейко Т.В., Коровайцева Г.И., Лаврушина О.М., Фролова Л.П., Муратова А.А., Абрамова Л.И., Каледа В.Г., Эбштейн Р.П.* Связь полиморфизма гена синаптосомного белка (SNAP-25) с вербальной памятью и вниманием у больных эндогенными психозами и психически здоровых людей. Журн неврол и психиат 2009; 109: 59—63.
2. *Монахов М.В.* Полиморфные маркеры генов, ассоциированные с психологическими признаками и риском развития психических расстройств: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 2008.
3. *Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P.A., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L.* Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nat Genet 2008; 40: 827—834.
4. *Barakauskas V.E., Beasley C.L., Barr A.M., Ypsilanti A.R., Li H.Y., Thornton A.E., Wong H., Rosokilja G., Mann J.J., Mancevski B., Jakovski Z., Davceva N., Ilievski B., Dwork A.J., Falkai P., Honer W.G.* A novel mechanism and treatment target for presynaptic abnormalities in specific striatal regions in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 1226—1238.
5. *Barnett J.H., Salmond C.H., Jones P.B., Sahakian B.J.* Cognitive reserve in neuropsychiatry. Psychol Med 2006; 36: 1053—1064.
6. *Baron R.M., Kenny D.A.* The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic and statistical considerations. J Pers Soc Psychology 1986; 51: 1173—1182.
7. *Barr A.M., Young C.E., Phillips A.G., Honer W.G.* Selective effects of typical antipsychotic drugs on SNAP-25 and synaptophysin in the hippocampal trisynaptic pathway. Int J Neuropsychopharmacol 2006; 9: 457—463.
8. *Burdick K.E., Lencz T., Funke B., Finn C.T., Szeszko P.R., Kane J.M., Kucherlapati R., Malhotra A.K.* Genetic Variation in DTNBP1 Influences General Cognitive Ability. Hum Mol Genet 2006; 15: 1563—1568.
9. *Burdick K.E., Goldberg T.E., Funke B., Bates J.A., Lencz T., Kucherlapati R., Malhotra A.K.* DTNBP1 Genotype Influences Cognitive Decline in Schizophrenia. Schizophr Res 2007; 89: 169—172.
10. *Chana G., Lucero G., Salaria S., Lozach J., Du P., Woelk C., Everall I.* Up-regulation of NRG-1 and VAMP-1 in human brain aggregates exposed to clozapine. Schizophr Res 2009; 113: 273—276.
11. *Chen X.-W., Feng Y.-Q., Hao C.-J., Guo X.-L., He X., Zhou Z.-Y., Guo N., Huang H.-P., Xiong W., Zheng H., Zuo P.-L., Zhang C.H., Li W., Zhou Z.* DTNBPl, a schizophrenia susceptibility gene, affects kinetics of transmitter release. J Cell Biol 2008; 181: 791—801.
12. *Donohoe G., Morris D.W., Clarke S., McGhee K.A., Schwaiger S., Nangle J.M., Garavan H., Robertson I.H., Gill M., Corvin A.* Variance in neurocognitive performance is associated with dysbindin-1 in schizophrenia: a preliminary study. Neuropsychologia 2007; 45: 454—458.
13. *Fanous A.H., van den Oord E.J., Riley B.P., Aggen S.H., Neale M.C., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S.* Relationship between a high-risk haplotype in the DTNBP1 (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia. Am J Psychiatry 2005; 162: 1824—1832.
14. *Fatemi S.H., Earle J.A., Stary J.M., Lee S., Sedgewick J.* Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in hippocampus of subjects with mood disorders and schizophrenia. Neuroreport 2001; 12: 3257—3262.
15. *Fratiglioni L., Wang H.X.* Brain reserve hypothesis in dementia. J Alzheimers Dis 2007; 12: 11—22.
16. *Gabriel S.M., Haroutunian V., Powchik P., Honer W.G., Davidson M., Davies P., Davis K.L.* Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 559—566.
17. *Ghiani C.A., Starcevic M., Rodriguez-Fernandez I.A., Nazarian R., Cheli V.T., Chan L.N., Malvar J.S., de Vellis J., Sabatti C., Dell'Angelica E.C.* The dysbindin-containing complex (BLOC-1) in brain: developmental regulation, interaction with SNARE proteins and role in neurite outgrowth. Mol Psychiatry 2010; 15: 204—215.
18. *Gornick M.C., Addington A.M., Sporn A., Gogtay N., Greenstein D., Lenane M., Gochman P., Ordonez A., Balkissoon R., Vakkalanka R., Weinberger D.R., Rapoport J.L., Straub R.E.* Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is Associated with Childhood-Onset Psychosis and Endophenotypes Measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). J Autism Dev Disorders 2005; 35: 831—838.
19. *Gosso M.F., de Geus E.J.C., Polderman T.J.C., Boomsma D.I., Heutink P., Posthuma D.* Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. Genes Brain Behav 2008; 7: 355—364.
20. *Holthausen E.A., Wiersma D., Sitskoorn M.M., Hijman R., Dingemans P.M., Schene A.H., van den Bosch R.J.* Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? Psychiatry Res 2002; 112: 1—11.
21. *Honer W.G., Barr A.M., Sawada K., Thornton A.E., Morris M.C., Leurgans S.E., Schneider J.A., Bennett D.A.* Cognitive reserve, presynaptic proteins and dementia in the elderly. Translational Psychiatry 2012; 2: 114.
22. *Hou Q.L., Gao X., Lu Q., Zhang X.H., Tu Y.Y., Jin M.L., Zhao G.P., Yu L., Jing N.H., Li B.M.* SNAP-25 in hippocampal CA3 region is required for long-term memory formation. Biochem Biophys Res Commun 2006; 347: 955—962.
23. *Katzman R., Terry R., DeTeresa R., Brown T., Davies P., Fuld P., Renbing X., Peck A.* Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroupwith preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol 1988; 23: 138—144.
24. *Khandaker G.M., Barnett J.H., White I.R., Jones P.B.* A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res 2011; 132: 220—227.
25. *Koenen K.C., Moffitt T.E., Roberts A.L., Martin L.T., Kubzansky L., Harrington H., Poulton R., Caspi A.* Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. Am J Psychiatry 2009; 166: 50—57.
26. *Leeson V.C., Barnes T.R.E., Hutton S.B., Ron M.A., Joyce E.M.* IQ as a predictor of functional outcome in schizophrenia: a longitudinal, four-year study of first-episode psychosis. Schizophr Res 2009; 107: 55—60.
27. *Leeson V.C., Sharma P., Harrison M., Ron M.A., Barnes T.R., Joyce E.M.* IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. Schizophr Bull 2011; 37: 768—777.
28. *Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H., DeLisi L.E., Straub R.E., Hovatta I., Williams N.M., Schwab S.G., Pulver A.E., Faraone S.V., Brzustowicz L.M., Kaufmann C.A., Garver D.L., Gurling H.M., Lindholm E., Coon H., Moises H.W., Byerley W., Shaw S.H., Mesen A., Sherrington R., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S., Ekelund J., Paunio T., Lönnqvist J., Peltonen L., O'Donovan M.C., Owen M.J., Wildenauer D.B., Maier W., Nestadt G., Blouin J.L., Antonarakis S.E., Mowry B.J., Silverman J.M., Crowe R.R., Cloninger C.R., Tsuang M.T., Malaspina D., Harkavy-Friedman J.M., Svrakic D.M., Bassett A.S., Holcomb J., Kalsi G., McQuillin A., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Jazin E., Zoëga T., Helgason T.* Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. Am J Hum Genet 2003; 73: 34—48.
29. *Li D., He L.* Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2007; 96: 112—118.

30. *Luciano M., Miyajima F., Lind P.A., Bates T.C., Horan M., Harris S.E., Wright M.J., Ollier W.E., Hayward C., Pendleton N., Gow A.J., Visscher P.M., Starr J.M., Deary I.J., Martin N.G., Payton A.* Variation in the dysbindin gene and normal cognitive function in three independent population samples. Genes Brain Behav 2009; 8: 218—227.

31. *Meng X., D'Arcy C.* Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. PLoS ONE 2012; 7: 38268. doi:10.1371/journal.pone.0038268.

32. *Müller D.J., Klempan T.A., De Luca V., Sicard T., Volavka J., Czobor P., Sheitman B.B., Lindenmayer J.P., Citrome L., McEvoy J.P., Lieberman J.A., Honer W.G., Kennedy J.L.* The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. Neurosci Lett 2005; 379: 81—89.

33. *Nithianantharajah J., Hannan A.J.* The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. Prog Neurobiol 2009; 89: 369—382.

34. *Nithianantharajah J., Hannan A.J.* Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: Experience-dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35: 331—339.

35. *Osen-Sand A., Catsicas M., Staple J.K., Jones K.A., Ayala G., Knowles J., Jones K.A., Ayala G., Knowles J., Grenningloh G., Catsicas S.* Inhibition of axonal growth by SNAP-25 antisense oligonucleotides in vitro and in vivo. Nature 1993; 364: 445—448.

36. *Palmer B., Heaton R., Paulsen J., Kuck J., Braff D., Harris M.J., Zisook S., Jeste D.V.* Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology 1997; 11: 437—446.

37. *Petrosini L., De Bartolo P., Foti F., Gelfo F., Cutuli D., Leggio M.G., Mandolesi L.* On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. Brain Res Rev 2009; 61: 221—239.

38. *Spellmann I., Müller N., Musil R., Zill P., Douhet A., Dehning S., Cerovecki A., Bondy B., Möller H.J., Riedel M.* Associations of SNAP-25 polymorphisms with cognitive dysfunctions in Caucasian patients with schizophrenia during a brief trail of treatment with atypical antipsychotics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258: 335—344.

39. *Staff R.* Reserve, Brain Changes, and Decline. Neuroimag Clin N Am 2012; 22: 99—105.

40. *Stefanis N.C., Trikalinos T.A., Avramopoulos D., Smyrnis N., Evdokimidis I., Ntzani E.E., Ioannidis J.P., Stefanis C.N.* Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. Biol Psychiatry 2007; 62: 784—792.

41. *Steffener J., Stern Y.* Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. Biochimica et Biophysica Acta 2012; 1822: 467—473.

42. *Stern Y.* What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. J Int Neuropsychol Soc 2002; 8: 448—460.

43. *Stern Y.* Cognitive reserve. Neuropsychologia 2009; 47: 2015—2028.

44. *Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J., Ma Y., Webb B.T., Myakishev M.V., Harris-Kerr C., Wormley B., Sadek H., Kadambi B., Cesare A.J., Gibberman A., Wang X., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S.* Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. Am J Hum Genet 2002; 71: 337—348.

45. *Tachikawa H., Harada S., Kawanishi Y., Okubo T., Suzuki T.* Polymorphism of the 5'-upstream region of the human SNAP-25 gene: an association analysis with schizophrenia. Neuropsychobiology 2001; 43: 131—133.

46. *Thompson P.M., Sower A.C., Perrone-Bizzozero N.I.* Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in schizophrenia. Biol Psychiatry 1998; 43: 239—243.

47. *Thompson P.M., Egbufoama S., Vawter M.P.* SNAP-25 reduction in the hippocampus of patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27: 411—417.

48. *Wessman J., Paunio T., Tuulio-Henriksson A., Koivisto M., Partonen T., Suvisaari J., Turunen J.A., Wedenoja J., Hennah W., Pietiläinen O.P., Lönnqvist J., Mannila H., Peltonen L.* Mixture model clustering of phenotype features reveals evidence for association of DTNBP1 to a specific subtype of schizophrenia. Biol Psychiatry 2009; 66: 990—996.

49. *Whalley L.J., Deary I.J., Appleton C.L., Starr J.M.* Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. Ageing Res Rev 2004; 3: 369—382.

50. *Young C.E., Arima K., Xie J., Hu L., Beach T.G., Falkai P., Honer W.G.* SNAP-25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. Cereb Cortex 1998; 8: 261—268.

51. *Zinkstok J.R., de Wilde O., van Amelsvoort T.A., Tanck M.W., Baas F., Linszen D.H.* Association between the DTNBP1 gene and intelligence: a case-control study in young patients with schizophrenia and related disorders and unaffected siblings. Behav Brain Funct 2007; 3: 19. doi:10.1186/1744-9081-3-19.