

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА VAL66MET ГЕНА НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА С ШИЗОФРЕНИЕЙ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

© 2008 г. В. Е. Голимбет\*, Г. И. Коровайцева, Л. И. Абрамова, С. В. Каспаров, Л. Г. Уварова

Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук, Москва, 115552

Поступила в редакцию 15.01.2008 г.

Принята к печати 18.02.2008 г.

Исследования последних лет показали, что нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) может быть связан с патогенезом шизофрении. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера Val66Met гена *BDNF* с этим заболеванием, однако результаты разных исследований достаточно противоречивы. Нами изучено распределение аллелей и генотипов гена *BDNF* в группах больных шизофренией (783 человека) и психически здоровых людей (633 человека). Не обнаружено статистически значимых различий в частоте генетических вариантов гена *BDNF* в этих группах. При делении больных на подгруппы с учетом пола и формы течения болезни обнаружено, что в группе мужчин с непрерывно-текущей формой шизофрении частота генотипа Val/Val значимо выше, чем в группе мужчин с приступообразным течением этого заболевания ( $p = 0.047$ ). Выраженность клинической симптоматики, оцениваемой по шкале PANSS, также была выше у мужчин с генотипом Val/Val, чем с генотипом Met/Met ( $p = 0.044$ ). Не обнаружено различий в распределении генотипов гена *BDNF* в группах женщин с различными формами течения шизофрении или с различной выраженностью клинических симптомов. Полученные данные свидетельствуют о том, что на связь полиморфного маркера Val66Met *BDNF* с шизофренией оказывают влияние половая принадлежность больного и клиническая гетерогенность заболевания. Генотип Val/Val связан с более тяжелой формой шизофрении у мужчин.

**Ключевые слова:** нейротрофический фактор головного мозга, полиморфизм Val66Met, ПЦР, анализ ассоциаций, человек, шизофрения.

ASSOCIATION BETWEEN THE VAL66MET POLYMORPHISM OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR GENE AND SCHIZOPHRENIA IN RUSSIANS, by V. E. Golimbet\*, G. I. Korovaitseva, L. I. Abramova, S. V. Kasparov, L. G. Uvarova (Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115552 Russia; \*e-mail: golimbet@mail.ru). Recent studies have demonstrated a role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in schizophrenia. An association between the Val66Met *BDNF* polymorphism has been reported but the results of different studies are inconsistent. An aim of the present article is to study the allele and genotype distribution in patients with schizophrenia (783) and mentally healthy controls (633). No statistically significant between-group differences have been found. When the group of patients has been stratified by sex and form of schizophrenia, the higher frequency of the Val/Val genotype is observed in the subgroup of men with continuous (chronic) schizophrenia as compared to men with attack-like form ( $p = 0.047$ ). Clinical symptoms assessed with the PANSS were more severe in male patients with the Val/Val genotype. The Val66Met polymorphism was not associated with forms of schizophrenia or clinical symptoms in female patients. The results obtained suggest that the association between the *BDNF* gene and schizophrenia may be related to sex and clinical heterogeneity of disease. The Val/Val genotype is associated with severer form of schizophrenia in men.

**Key words:** brain-derived neurotrophic factor, Val66Met polymorphism, PCR, association analysis, humans, schizophrenia.

Существенная роль генетических факторов в этиологии шизофрении подтверждается результатами многочисленных исследований. Современные представления предусматривают участие в разви-

тии этого заболевания большого числа генов, причем один и тот же ген может быть связан с нарушением различных психических функций. Однако какие именно гены оказывают влияние на развитие шизофрении пока остается неизвестным. Список возможных кандидатов на эту роль включает гены,

\* Эл. почта: golimbet@mail.ru

имеющие отношение к функционированию моноаминергических систем, процессам нейрогенеза и пластичности нейронов. Один из них – ген нейротрофического фактора головного мозга, или *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor).

*BDNF* играет важную роль в нейрогенезе, поскольку он связан пролиферацией, дифференцировкой и выживанием нейронов. Этот фактор участвует также в процессах, связанных с формированием синаптической пластичности головного мозга. В префронтальной коре головного мозга больных шизофренией обнаружено снижение экспрессии мРНК гена *BDNF* и содержания его белкового продукта. Предполагается, что следствием этого может быть нарушение трофического обеспечения, необходимого для нормального функционирования нейронов в этой критической для развития шизофрении области головного мозга [1]. В плазме крови больных шизофренией уровень *BDNF* также снижен [2]. На участие этого фактора роста в патогенезе шизофрении указывают данные работ, в которых показано, что антипсихотические препараты изменяют уровень *BDNF*, а применение некоторых атипичных антипсихотиков влияет на экспрессию *BDNF* в головном мозге крыс [3]. В плазме крови больных шизофренией уровень *BDNF* различался в зависимости от того, какие антипсихотики (типичные или атипичные) они принимали [2].

Известно, что ген *BDNF* локализован в области р13 хромосомы 11. Полная открытая рамка считывания находится в последнем экзоне и кодирует два белковых продукта, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Один из них содержит продомен, кодируемый 5'-последовательностью и обозначаемый рго-*BDNF*. Эта последовательность содержит однонуклеотидный полиморфизм Val66Met, который, по-видимому, влияет на внутриклеточный транспорт и упаковку рго-*BDNF*, что отражается на секреции зрелого белка. В частности, обнаружено снижение секреции *BDNF* в культурах нейронов гиппокампа, несущих аллель Met [4]. У психически здоровых лиц и у больных шизофренией, носителей этого аллеля, обнаружено уменьшение объемов дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа [5], а также снижение количества серого вещества при соответствующем увеличении объема боковых желудочков головного мозга [6]. Показано [7], что аллель Met оказывает влияние на внутриклеточное распределение *BDNF* и его зависимость от деполяризации секрецию. В то же время соотношение между предшественником и зрелой формой белка не зависело от аллельной формы гена. В свете этих данных логично предположить, что аллель Met можно рассматривать в качестве предрасполагающего к шизофрении. Однако изучение распределения частоты аллелей в группах больных и психически здоровых людей показало, что с этим заболеванием может быть связан как аллель Met,

так и аллель Val. При этом отмечено преобладание аллеля Val среди больных шизофренией в популяциях европеоидов [8, 9]. Указанное противоречие может быть обусловлено разными факторами, в том числе расовыми различиями (у европеоидов, например, частота аллеля Met гораздо ниже, чем у азиатов – 20 и 45% соответственно), а также клинической гетерогенностью групп больных. Сравнительных исследований в этой области пока недостаточно, поскольку поиск ассоциации полиморфного маркера Val66Met с шизофренией начался относительно недавно – лишь в 2003 году. Тем не менее, на основании имеющихся публикаций предпринято несколько попыток проведения мета-анализов [10–14], каждый из которых включал 10–12 работ. Однако, как и следовало ожидать, однозначного результата не получено, что можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, в анализ включали работы, выполненные на выборках из европейских и азиатских популяций, которые, как отмечено выше, значительно различаются по частоте аллелей Val и Met. И, хотя данные для двух рас приведены отдельно, очевидно, что статистическая мощность исследования снижалась за счет уменьшения числа оригинальных работ, включаемых в мета-анализ. Во-вторых, при объединении работ не учитывали различия по половому составу, а также по клиническим формам шизофрении. Следует также отметить, что численность групп больных в отдельных работах, включенных в мета-анализ, варьировала от 100 до 500 человек, составляя в среднем 270 человек.

Цель настоящей работы состояла в продолжении изучения связи полиморфного маркера Val66Met гена *BDNF* с шизофренией на материале группы больных, численность которой значительно превышает выборки, использованные в более ранних публикациях. Также предполагалось изучить, в какой степени на эту связь могут влиять тип течения шизофрении и половая принадлежность больных. Ранее при изучении связи между полиморфным маркером Val66Met и шизофренией роль этих факторов не рассматривали.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Обследовали больных**, находившихся на лечении в клинических отделениях Научного центра психического здоровья РАМН. Группа больных шизофренией состояла из 783 человек (268 мужчин и 515 женщин) со средним возрастом  $34.8 \pm 13.8$  лет. Средний возраст к началу болезни –  $24.3 \pm 9.0$  года. В соответствии с систематикой эндогенных заболеваний, представленной в адаптированной для использования в РФ версии Международной классификации болезней (МКБ–10) [15], по формам течения шизофрении больных разделили на следующие группы: с непрерывно-текущей шизофренией (рубрики МКБ-10 F20.x0, F20.6) – 262; с приступообразно-прогредиент-

ной (F20.x1, F20.x2) – 415; с рекуррентной шизофренией (F20.x3, F20.x4) – 22 и с шизофренией с периодом наблюдения менее 1 года – 84 (F20.x9). Тяжесть психопатологических расстройств оценивали по шкале Позитивных и Негативных синдромов (PANSS). Эта шкала оценивает по семибальной системе выраженность 30 симптомов, которые представлены в виде трех подшкал: позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов. Оценку симптомов проводили после улучшения клинического состояния больного примерно за неделю до выписки из отделения. Психометрические данные с использованием PANSS получены для 751 больного.

**Контрольная группа** состояла в основном из жителей Москвы и Московской области. Критериями включения были: принадлежность к этническим русским (на основании личного заявления), отсутствие эндогенного психического заболевания у обследуемого (на основании личного заявления и по результатам психометрического тестирования) и его родственников первой степени родства (на основании личного заявления). Всего в эту группу вошли 633 человека (328 мужчин и 305 женщин, средний возраст –  $42.7 \pm 13.5$  года).

Во всех случаях получено информированное согласие на участие в исследовании.

**ДНК из венозной крови выделяли** фенол-хлороформным методом. Генотипирование осуществляли с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике, описанной ранее [8].

**Статистическую обработку данных** по распределению аллелей и генотипов проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Степень риска рассчитывали по показателю “отношение шансов” (OR), указывали значение этого показателя и доверительный интервал его значений при вероятности 95% (CI 95%). Поскольку распределение изучаемых признаков (баллы PANSS) соответствовало нормальному ( $p = 0.60$  по критерию д’Агостино–Пирсона), для оценки ассоциации генотипа с этими признаками использовали MANCOVA с введением длительности заболевания в качестве ковариаты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение распределения генотипов гена *BDNF* в контрольной выборке показало, что оно не отличается от ожидаемого распределения Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 2.5; p < 0.05$ ). Распределение генотипов в русской популяции не отличалось от распределения у европеоидов [16, 17].

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера Val66Met гена *BDNF* у больных шизофренией и в контрольной группе представлено в табл. 1. Не обнаружено статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов, практически одинаковых в обеих группах. Сравнение этих

**Таблица 1.** Распределение аллелей и генотипов гена *BDNF* у больных шизофренией и психически здоровых лиц

Генотип/аллель <i>BDNF</i>	Частота аллелей и генотипов	
	больные шизофренией ( $n = 783$ )	психически здоровые лица ( $n = 633$ )
Аллель Val	0.76	0.78
Аллель Met	0.24	0.22
Генотип Val/Val	67.5 (528)	64.6 (409)
Генотип Val/Met	30.4 (239)	32.4 (205)
Генотип Met/Met	2.1 (16)	3.0 (19)

Примечание. Здесь и в других таблицах в скобках указано число обследованных.

**Таблица 2.** Распределение генотипов *BDNF* у больных с разными формами шизофрении

Генотип <i>BDNF</i>	Непрерывно-текущая шизофрения ( $n = 262$ )	Приступообразно-прогредиентная шизофрения ( $n = 415$ )
Val/Val	68.3 (179)	66.7 (277)
Val/Met	29.8 (78)	31.6 (131)
Met/Met	1.9 (5)	1.7 (7)

же показателей в группах больных с непрерывным и приступообразным течением шизофрении также показало отсутствие различий между ними (табл. 2). Больные с рекуррентной формой шизофрении и с периодом течения менее года в анализ не включали из-за малочисленности групп.

Далее определили частоту генотипов полиморфного маркера Val66Met в группах мужчин и женщин с различными формами течения шизофрении (табл. 3). Оказалось, что частота генотипа Val/Val выше в группе мужчин с непрерывно-текущей шизофренией, чем в группе мужчин с приступообразно-прогредиентной формой ( $\chi^2 = 3.9; df = 1; p = 0.047$ ). Отношение шансов составило 1.76. CI 95% 1.0–3.1. Частота гомозигот Met/Met была ниже в группе мужчин с непрерывно-текущей шизофренией, чем в контрольной группе, однако различия не достигали статистической значимости ( $\chi^2 = 1.97; df = 1; p = 0.16$ ). У женщин различий в распределении генотипов в группах с различными типами течения болезни не найдено. При сравнении выраженности клинических симптомов у мужчин и женщин с различными генотипами *BDNF* выявлена тенденция к ассоциации между генотипом и средним суммарным значением симптомов PANSS только у мужчин ( $F = 1.77; df = 6; p = 0.10$ ). Апостериорные тесты показали различия между генотипами для каждой из субшкал PANSS. Наиболее низкие значения наблюдались у носителей генотипа Met/Met (табл. 4). При этом статисти-

**Таблица 3.** Частота (%) генотипов гена *BDNF* у мужчин и женщин с разными формами шизофрении

Генотип <i>BDNF</i>	Непрерывно-текущая шизофрения		Приступообразно-прогредиентная шизофрения		Контроль	
	мужчины (n = 91)	женщины (n = 171)	мужчины (n = 136)	женщины (n = 279)	мужчины (n = 328)	женщины (n = 305)
Val/Val	70.3 (64)*	67.2 (115)	59.6 (78)	70.2 (196)	64.6 (212)	64.6 (197)
Val/Met	28.6 (26)	33.4 (52)	37.5 (54)	28.7 (80)	31.4 (103)	33.4 (102)
Met/Met	1.1 (1)	2.4 (4)	2.9 (4)	1.1 (3)	4.0 (13)	2.0 (6)

\* Частота генотипа Val/Val выше в группе мужчин с непрерывно-текущей формой шизофрении, чем в группе мужчин с приступообразно-прогредиентной формой ( $\chi^2 = 3.9$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.047$ ).

**Таблица 4.** Выраженность клинических симптомов (баллы), измеряемых с помощью PANSS, у носителей различных генотипов *BDNF*

Генотип <i>BDNF</i>	Субшкала позитивных симптомов		Субшкала негативных симптомов		Субшкала общих психопатологических симптомов	
	мужчины (n = 246)	женщины (n = 505)	мужчины (n = 246)	женщины (n = 505)	мужчины (n = 246)	женщины (n = 505)
Val/Val	22.7 (7.5)	23.9 (8.1)	25.1 (5.6)	25.9 (7.6)	49.2 (10.5)	50.1 (12.2)
Val/Met	21.9 (7.5)	23.3 (7.9)	24.9 (6.7)	25.6 (9.1)	46.9 (10.4)	50.4 (11.8)
Met/Met	16.3 (6.6)*	23.5 (7.0)	20.8 (5.8)**	25.0 (10.6)	36.1 (11.4)***	49.0 (13.1)

\* Выраженность позитивной симптоматики у носителей генотипа Met/Met ниже, чем у носителей генотипа Val/Val ( $t = 2.02$ ;  $df = 164$ ;  $p = 0.044$ ).

\*\* Выраженность негативной симптоматики у носителей генотипа Met/Met ниже, чем у носителей генотипа Val/Val на уровне тенденции ( $t = 1.78$ ;  $df = 164$ ;  $p = 0.07$ ).

\*\*\* Выраженность общей психопатологической симптоматики у носителей генотипа Met/Met ниже, чем у носителей генотипов Val/Val ( $t = 2.97$ ;  $df = 164$ ;  $p = 0.003$ ) и Val/Met ( $t = 2.4$ ;  $df = 84$ ;  $p = 0.02$ ).

чески значимые различия обнаружены для субшкал позитивных и общих психопатологических симптомов ( $p = 0.03$  и  $p = 0.001$ ). В случае субшкалы негативных симптомов различия отмечены на уровне тенденции ( $p = 0.07$ ). В рамках разных типов течения болезни выраженность симптомов PANSS у носителей различных генотипов не сравнивали, поскольку в группе мужчин с непрерывной шизофренией был только один носитель генотипа Met/Met.

Таким образом, нами обнаружено, что связь полиморфного маркера Val66Met *BDNF* с шизофренией носит сложный характер. Во-первых, этот маркер связан только с непрерывно-текущей формой шизофрении. В этой группе было больше носителей генотипа Val/Val и меньше носителей генотипов, содержащих одну или две копии аллеля Met. Известно, что непрерывно-текущая форма шизофрении отличается от приступообразно-прогредиентной формы большей тяжестью клинической симптоматики и менее благоприятным прогнозом. В то же время подразделение шизофрении по форме течения принято не во всех классификациях психических болезней. Поэтому мы использовали дополнительный подход для оценки связи тяжести этого заболевания с полиморфным маркером Val66Met. Мы сравнили

выраженность клинических симптомов, оцененных с помощью шкалы PANSS, у носителей различных генотипов, предположив при этом, что у больных с генотипом Val/Val она будет выше, чем у носителей других генотипов. Действительно в группе больных с генотипом Val/Val тяжесть всех симптомов более выражена. Во-вторых, ассоциация обнаружена только у мужчин. При изучении связи полиморфных маркеров некоторых генов с шизофренией роль пола наблюдали и ранее [18–20], что неудивительно, поскольку о патогенетических различиях этого заболевания у мужчин и женщин известно давно. Однако в случае *BDNF* это отмечено впервые. Объяснить биохимические причины различий в распределении генотипов в группах мужчин и женщин, больных шизофренией, пока достаточно сложно. В пользу того, что это не случайность, могут свидетельствовать недавно опубликованные данные, показывающие, что мужчины и женщины различаются концентрацией *BDNF*, измеренной в тромбоцитах крови [21]. Примечательно, что у женщин концентрация *BDNF* выше, чем у мужчин. Влияние фактора пола не исключено и в одном из мета-анализов, в котором при использовании состоящих только из мужчин или только из женщин групп

больных с различными типами расстройств поведения получены прямо противоположные данные о связи аллеля Met с заболеванием, т.е. у женщин с заболеванием связан аллель Met, а у мужчин – генотип Val/Val [13].

Полученные нами результаты подтверждают данные более ранних публикаций [3, 12] о том, что полиморфный маркер Val66Met может быть связан не только с шизофренией, но и с ее патогенетическими характеристиками, в том числе с возрастом к началу болезни и выраженностью клинических симптомов, измеренных с помощью психометрических шкал (PANSS или BPRS). Однако в отличие от обнаруженной нами ассоциации генотипа Val/Val с большей выраженностью клинических симптомов, в этих работах, выполненных в странах Азии, большей тяжестью болезни характеризовались носители аллеля Met. К сожалению, фактор пола не учтен ни в одной из публикаций.

Следует отметить, что проведенное нами исследование имеет некоторые ограничения. Несмотря на то, что численность групп больных шизофренией и здоровых людей была самой большой из всех известных, ассоциация полиморфного маркера Val66Met с непрерывной формой шизофрении обнаружена при сравнении гораздо меньших по численности групп мужчин. Уровень вероятности при этом приближался к граничным значениям значимости ( $\alpha = 0.05$ ), поэтому для подтверждения достоверности полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с использованием больших по численности групп больных. Особенно это касается больных с непрерывной формой шизофрении, которая встречается гораздо реже, чем приступообразно-прогредиентная форма.

В заключение нужно отметить, что в настоящей работе впервые показано, что на связь полиморфного маркера Val66Met *BDNF* с шизофренией могут оказывать влияние половые различия группы больных и клиническая гетерогенность заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K., Herman M.M., Weinberger D.R., Kleinman J.E. 2003. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. **8**, 592–610.
- Grillo R.W., Ottoni G.L., Leke R., Souza D.O., Portela L.V., Lara D.R. 2007. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *J. Psychiatr. Res.* **41**, 31–35.
- Park S.W., Lee S.K., Kim J.M., Yoon J.S., Kim Y.H. 2006. Effects of quetiapine on the brain-derived neurotrophic factor expression in the hippocampus and neocortex of rats. *Neurosci. Lett.* **402**, 25–29.
- Egan M., Kojima M., Callicott J., Goldberg T., Kolachana B., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D. 2003. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. **112**, 25–269.
- Szeszko P.R., Lipsky R., Mentschel C., Robinson D., Gunduz-Bruce H., Sevy S., Ashtari M., Napolitano B., Bilder R.M., Kane J.M., Goldman D., Malhotra A.K. 2005. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol. Psychiatry*. **10**, 631–636.
- Ho B.C., Andreasen N.C., Dawson J.D., Wassink T.H. 2007. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. **164**, 1890–1899.
- Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G., Meng C.X., Teng K.K., Hempstead B.L., Lee F.S. 2004. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci.* **24**, 4401–4411.
- Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A., Zhang F., Breen G., Yates P., Sinclair M., Crombie C., Walker N., St Clair D.M. 2005. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol. Psychiatry*. **10**, 208–212.
- Rosa A., Cuesta M.J., Fatjo-Vilas M., Peralta V., Zarzuela A., Fananas L. 2006. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **141**, 135–138.
- Kanazawa T., Glatt S.J., Kia-Keating B., Yoneda H., Tsuang M.T. 2007. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder. *Psychiatr. Genet.* **17**, 165–170.
- Xu M.Q., St Clair D., Ott J., Feng G.Y., He L. 2007. Brain-derived neurotrophic factor gene C-270T and Val66Met functional polymorphisms and risk of schizophrenia: a moderate-scale population-based study and meta-analysis. *Schizophr. Res.* **91**, 6–13.
- Naoe Y., Shinkai T., Hori H., Fukunaka Y., Utsunomiya K., Sakata S., Matsumoto C., Shimizu K., Hwang R., Ohmori O., Nakamura J. 2007. No association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and schizophrenia in Asian populations: Evidence from a case-control study and meta-analysis. *Neurosci. Lett.* **415**, 108–112.
- Gratacos M., Gonzales J.R., Mercader J.M., de Cid R., Urretavizcaya M., Estivill X. 2007. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders and schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. **61**, 911–922.
- Zintzaras E. 2007. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatr. Genet.* **17**, 69–75.
- Тиганов А.С., Пантелеева Г.П., Цуцуйковская М.Я. 2003. Эндогенные психические заболевания в адаптированной для использования в Российской Федерации версии международной классификации болезней 10-ого пересмотра (МКБ-10). *Психиатрия*. 17–25.

16. Sen S., Nesse R.M., Stoltenberg S.F., Li S., Gleiberman L., Chakravarti A. 2003. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacol.* **28**, 397–401.
17. Skibinska M., Hauser J., Czerski P.M., Leszczynska-Rodziejewicz A., Kosmowska M., Kapelski P. 2004. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J. Biol. Psychiatry.* **5**, 215–220.
18. Аксенова М.Г., Шестакова Ю.Н., Абрамова Л.И., Фролова Л.П., Шемякина Т.К., Лежейко Т.В., Лаврушина О.М., Бархатова А.Н., Носиков В.В., Голимбет В.Е. 2004. Изучение полиморфизма Ser9Gly гена дофаминового рецептора D3 у больных шизофренией из русской популяции. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова.* **104**, 57–61.
19. Pickard B.S., Thomson P.A., Christoforou A., Evans K.L., Morris S.W., Porteous D.J., Blackwood D.H., Muir W.J. 2007. The PDE4B gene confers sex-specific protection against schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* **17**, 129–133.
20. Chen X., Wang X., Hossain S., O'Neill F.A., Walsh D., van den Oord E., Fanous A., Kendler K.S. 2007. Interleukin 3 and schizophrenia: the impact of sex and family history. *Mol. Psychiatry.* **12**, 27–282.
21. Trajkovska V., Marcussen A.B., Vinberg M., Hartvig P., Aznar S., Knudsen G.M. 2007. Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res. Bull.* **73**, 143–149.
22. Numata S., Ueno S., Iga J., Yamauchi K., Hongwei S., Ohta K., Kinouchi S., Shibuya-Tayoshi S., Tayoshi S., Aono M., Kameoka N., Sumitani S., Tomotake M., Kaneda Y., Taniguchi T., Ishimoto Y., Ohmori T. 2006. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neurosci. Lett.* **401**, 1–5.
23. Chao H.M., Kao H.T., Porton B. 2007. BDNF Val66Met variant and age of onset in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* (in press).