

УДК 575:591

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ПОЛИМОРФИЗМ 5-HTTLPR ГЕНА ПЕРЕНОСЧИКА СЕРТОНИНА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

© 2010 г. В. Е. Голимбет^{1*}, Г. И. Коровайцева, О. С. Брусов, М. И. Фактор, Т. К. Ганишева, Д. А. Дмитриев

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

Поступила в редакцию 23.06.2009 г.

Принята к печати 24.08.2009 г.

Известно, что содержание серотонина в головном мозге влияет на поведение, на развитие психопатологических симптомов и в значительной мере зависит от активности переносчика серотонина, который регулирует скорость обратного захвата этого нейромедиатора. В представленной работе сравнили содержание тромбоцитарного серотонина и величины константы связывания серотонина (V_{\max}) у носителей различных генотипов гена переносчика серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR) в норме и при шизофрении. В исследование включены 60 больных и 62 психически здоровых человека. Обнаружена ассоциация между носительством определенных генотипов и изученными биохимическими показателями. Установлено, что независимо от диагноза у носителей генотипа *LL* эти показатели были ниже, чем у носителей одного или двух аллелей *S*. Полученные данные указывают на то, что состояние серотонинергической системы в определенной степени находится под контролем полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина.

Ключевые слова: серотонин, переносчик серотонина, шизофрения, полиморфизм 5-HTTLPR.

FUNCTIONAL STATE OF SEROTONINERGIC SYSTEM AND THE 5-HTTLPR POLYMORPHISM OF THE SEROTONIN TRANSPORTER GENE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, by V. E. Golimbet*, G. I. Korovaitseva, O. S. Brusov, M. I. Factor, T. K. Ganisheva, D. A. Dmitriev (Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115552 Russia; *e-mail: golimbet@mail.ru). Blood serotonin concentration is thought to regulate behavior and may be implicated in the development of psychopathological symptoms as well. Serotonin transporter regulates the levels of serotonin by the reuptake of this neurotransmitter from the synaptic cleft. In this study we compare the platelet serotonin concentration and constant V_{\max} value in patients with schizophrenia and healthy controls with different 5-HTTLPR genotypes. The study included 60 patients and 62 controls. Biochemical parameters mentioned above were associated with a 5-HTTLPR genotype. Carriers of the *LL* genotype had lower serotonin blood concentration and V_{\max} compared to genotypes containing one or two copies of an *S* allele both in patients and controls. The results obtained suggest that the genetic variant may contribute to the state of serotonergic system.

Key words: serotonin, serotonin transporter, schizophrenia, 5-HTTLPR polymorphism.

Расшифровка генома человека в значительной степени расширила наши представления о его структуре и сделала возможным поиск полиморфных участков, которые могут служить маркерами при изучении связи между генами и определенными фенотипическими проявлениями. В то же время, несмотря на большие достижения в этой области весьма немного известно о функциональной роли белковых продуктов выявленных генов-кандидатов. Особенности экспрессии отдельных аллелей генов изучают в модельных системах, вводя эти гены в культуры клеток и определяя в них содержание продуктов их транскрипции. Гораздо меньше исследований посвящено связи между носительством опре-

деленных аллелей и параметрами, характеризующими активность их белковых продуктов *in vivo*. Особый интерес вызывают гены, имеющие отношение к функционированию нейрохимических систем, в частности серотонинергической системы.

Серотонин является одним из основных медиаторов метасимпатической части вегетативной нервной системы, он выполняет также медиаторную функцию в центральной нервной системе (ЦНС). Серотонин принимает участие в регуляции активности морфогенеза на ранних стадиях развития ЦНС, играя ключевую роль в процессах миграции, пролиферации и дифференцировки клеток. Активность серотонинергической системы влияет в значительной степени на поведенческие реакции (агрессивность, аддиктивное поведение, сенсомо-

* Эл. почта: golimbet@mail.ru

торная реактивность, болевая чувствительность, успешность обучения). Нарушения в работе серотонинергической системы связывают с патогенезом эндогенных психических заболеваний, в том числе шизофрении и расстройств настроения (аффективные расстройства). При этих заболеваниях обнаруживаются изменения уровня серотонина в тромбоцитах плазмы крови, а также константы связывания некоторых белков, влияющих на обмен серотонина.

В последнее время накапливаются сведения о существовании связи между полиморфными вариантами генов серотонинергической системы, выраженностью различных психологических черт и риском развития психических патологий, в основе которых лежит изменение содержания серотонина. Изучение полиморфизма ряда генов, в том числе генов рецепторов серотонина, его переносчика, а также ферментов, участвующих в синтезе и распаде серотонина, выявило ассоциацию определенных аллелей этих генов с шизофренией и аффективными расстройствами, а также с такими признаками, как невротизм, тревожность и агрессия. Однако изменения биохимических показателей в зависимости от генотипа при этих состояниях остаются малоизученными, хотя при ряде расстройств такие попытки были предприняты.

Известно, что содержание серотонина в значительной мере зависит от активности его переносчика, который регулирует скорость обратного захвата серотонина в нейронах. Ген переносчика серотонина имеет в своей структуре полиморфные участки, различающиеся числом повторяющихся последовательностей. Особый интерес представляет участок в области, примыкающей к промотору (5-HTTLPR). Он содержит повторы длиной 22 п.н. Если аллель содержит 16 повторов, его называют длинным (*L*), если 14 – коротким (*S*). Показано, что лимфобластоидные клетки, содержащие аллель *L* в гомозиготном состоянии, продуцируют больше мРНК гена переносчика серотонина, чем клетки, содержащие аллель *S*.

Влияние полиморфизма 5-HTTLPR на состояние серотонинергической системы изучали как у здоровых людей, так и у больных некоторыми психическими и неврологическими заболеваниями [1–4]. Однако результаты этих работ не позволяют сделать однозначный вывод о том, влияет ли генотип на биохимические показатели, связанные с обменом серотонина.

Показано, что у больных шизофренией и здоровых лиц функциональное состояние серотонинергической системы достоверно различается [5, 6]. Показатели состояния серотониновой системы у больных варьируют в зависимости от ряда факторов, например, от клинических проявлений болезни, особенностей применяемых фармакологических средств [7]. В то же время роль генетических факторов в изменении этих показателей до сих пор не изучена.

В представленной работе сравнили концентрацию тромбоцитарного серотонина ($C_{\text{тромб}}$) и величину константы связывания серотонина V_{max} у носителей различных генотипов гена переносчика серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR) в норме и при шизофрении. Исследование такого рода у больных шизофренией проводится впервые, оно предполагает также выяснение того, служит ли полиморфный вариант этого гена предиктором состояния серотонинергической системы независимо от диагноза, или же связь между этими показателями имеет место при нарушении обмена серотонина, что характерно для патогенеза шизофрении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Характеристика анализируемой группы. В выборку вошли 122 жителя Москвы и Московской области – все этнические русские. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Опытную группу составили 60 больных шизофренией (13 женщин и 47 мужчин), средний возраст 27.3 (\pm 8.9) лет, средний возраст к началу заболевания 21.3 (\pm 5.5) лет. Все больные имели диагноз шизофрении, поставленный на основе критериев МКБ-10, тип течения заболевания – приступообразно-прогредиентный. Контрольная группа включала 62 человека (28 женщин, 34 мужчины), средний возраст 55.6 (\pm 20.5) лет. В контрольную группу вошли лица более старшего возраста, преодолевшие период наиболее высокого риска шизофренического процесса, который обычно развивается до 26 лет.

Отбор крови для анализа. Кровь брали из локтевой вены утром натощак, образцы крови центрифугировали, отделяли плазму, из которой затем с помощью гель-фильтрации на сефарозе CL-2B получали суспензию тромбоцитов, очищенных от белков и других элементов плазмы. К осадку белых клеток (лимфоциты и лейкоциты), полученному после центрифугирования образца крови, добавляли буфер, содержащий сахарозу, и лизировали клетки для последующего выделения ДНК. ДНК очищали с использованием смеси фенол–хлороформ.

Молекулярно-генетические исследования. Генотипы полиморфизма 5-HTTLPR определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовали олигонуклеотидные праймеры 5'-GGCGTTGCCGCTCGTAATGC-3' и 5'-GAGG-GACTGAGCTGGACAACC-3'. Реакционная смесь объемом 15 мкл содержала 4.0 мМ хлорида магния, 100 нг ДНК, 200 мкМ дезоксинуклеозидтрифосфатов, 10 пмоль каждого праймера, 1 М раствор моногидрата бетаина, 0.05 ед. Taq-полимеразы и 10 х буфер для Taq-полимеразы. После денатурации ДНК при 94°C в течение 2 мин проводили 30 циклов ПЦР в следующих условиях: 94°C – 30 с, 55°C – 30 с, 72°C – 35 с. Полученные ПЦР-фрагменты ДНК длиной 484 и 528 п.н. разделяли электрофорезом в 8%-ном полиакриламидном геле в течение 1.5 ч при 240 В.

Фрагмент длиной 528 п.н. назвали аллель *L*, фрагмент 484 п.н. — аллель *S*. В результате определили генотипы 5-HTTLPR у 120 человек.

Биохимические исследования. $C_{\text{тромб}}$ определяли микрофлуориметрическим методом, V_{max} — радиометрическим методом, как описано нами ранее [8].

Статистический анализ. Нормальное распределение значений $C_{\text{тромб}}$ и V_{max} выявлено только в группе психически здоровых лиц, но не в группе больных шизофренией. В связи с этим для статистической обработки при сравнении групп носителей различных генотипов 5-HTTLPR использовали непараметрические тесты Манна–Уитни и Крускал–Уоллиса.

Для изучения связи между биохимическими показателями и генетическими вариантами 5-HTTLPR применяли ковариационный дисперсионный анализ, в котором в качестве независимых переменных использовали $C_{\text{тромб}}$ или V_{max} , в качестве категориальных независимых переменных — генотип/аллель и статус группы (больные или здоровые), а пол и возраст вводили в качестве ковариат. Введение в модель анализа генотипа в качестве переменной подразумевало сравнение биохимических показателей в трех группах (генотипы *LL*, *LS* и *SS*). Обозначение переменной — “аллель” означало, что сравниваются две группы (носители генотипа *LL* и носители генотипов, содержащих аллель *S* (генотипы *LS* и *SS*)). Такое подразделение обычно используют при изучении этого полиморфизма, поскольку аллель *S* рассматривается как функционально доминантный.

При анализе ассоциаций в качестве нулевой гипотезы рассматривали отсутствие ассоциации. Нулевую гипотезу отвергали, если различия между группами сравнения обнаруживали при вероятности, меньшей принятого уровня значимости 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты генотипов 5-HTTLPR в группах больных шизофренией и здоровых доноров приведены в табл. 1. Нами не выявлено различий между группами по частотам генотипов 5-HTTLPR. Распределение частот генотипов не отличалось от распределения в европейских популяциях, в том числе русской [8, 9], и соответствовало распределению Харди–Вайнберга. Не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов 5-HTTLPR в подгруппах мужчин и женщин как здоровых, так и больных шизофренией ($p = 0.94$ у здоровых и $p = 0.82$ у больных) (табл. 2).

Сравнение $C_{\text{тромб}}$ в группах больных шизофренией и психически здоровых лиц не выявило между ними значимых различий (5.8 ± 4.3 и 6.6 ± 4.4 нмоль/10⁹ клеток соответственно; $p = 0.31$). В то же время обнаружены значимые различия в величинах V_{max} , который оказался в 2 раза выше в контрольной группе, чем в группе больных шизофренией (163.3 ± 75.8 и 85.8 ± 68.0 пмоль/мин/10⁹ тромбоцитов соответственно; U (критерий Манна–Уитни) = 73; $p = 0.0002$). Эти

Таблица 1. Частота генотипов 5-HTTLPR (%) в группах психически здоровых лиц (62) и больных шизофренией (58)

Генотип 5-HTTLPR	Психически здоровые лица	Больные шизофренией
<i>LL</i>	35.5 (22)	46.6 (27)
<i>LS</i>	45.2 (28)	34.5 (20)
<i>SS</i>	19.3 (12)	18.9 (11)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках указано число носителей данного генотипа. Статистически значимых различий в частотах генотипов в группах не обнаружено.

Таблица 2. Частоты генотипов полиморфизма 5-HTTLPR (%) в группах психически здоровых лиц и больных шизофренией

Выборка	Генотип 5-HTTLPR			Всего
	<i>LL</i>	<i>LS</i>	<i>SS</i>	
Психически здоровые лица				
Мужчины	35.3 (12)	44.1 (15)	17.6 (6)	34
Женщины	35.7 (10)	42.9 (12)	21.4 (6)	28
Больные шизофренией				
Мужчины	44.6 (21)	34.1 (16)	21.3 (10)	47
Женщины	53.8 (7)	30.8 (4)	15.4 (2)	13

Примечание. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов в группах не обнаружено.

данные согласуются с результатами [11], согласно которым скорость обратного захвата серотонина на тромбоцитах и лимфоцитах больных психозами выше, чем у психически здоровых лиц. Возможно, что снижение V_{max} также связано со снижением функциональной активности белка-переносчика серотонина и отражает состояние структуры мембраны, в которую встроен этот белок, или уровень самого белка-переносчика. Так, нами показано, что при шизофрении происходят существенные изменения биохимического состава крови с образованием соединений (возможно токсичных), воздействующих на высокочувствительную мембрану тромбоцита, в результате чего снижается значение V_{max} [12].

Результаты ковариационного дисперсионного анализа приведены в табл. 3 и табл. 4. Как следует из приведенных данных, пол и возраст испытуемых не оказывали значимого влияния на биохимические показатели. Величина $C_{\text{тромб}}$ не зависела от статуса группы, при этом эффекты как генотипа, так и аллеля *S* гена переносчика серотонина были значимыми ($p = 0.05$ и $p = 0.03$ соответственно). Не обнаружено эффекта взаимодействия между такими переменными, как статус группы и генетический вариант 5-HTTLPR. В случае V_{max} выявлены значимые эффекты группы и аллеля ($p = 0.004$ и $p = 0.02$ соответственно). Эффект генотипа прослеживался на уров-

Таблица 3. Результаты ковариационного анализа влияния генотипа 5-HTTLPR, статуса группы, пола и возраста на $C_{\text{тромб}}$

Фактор	df (число степеней свободы)	F (критерий Фишера)	p (уровень вероятности)
Модель, оценивающая влияние каждого генотипа			
Возраст	1	0.71	0.40
Пол	1	2.7	0.10
Группа (больные/здоровые)	1	0.08	0.77
Генотип	2	3.10	0.05*
Группа × генотип	2	0.71	0.49
Модель, оценивающая влияние аллеля S			
Возраст	1	0.81	0.37
Пол	1	2.25	0.14
Группа (больные/здоровые)	1	0.003	0.95
Аллель S	1	4.56	0.03*
Группа × генотип	2	0.74	0.39

* Генотип и аллель 5-HTTLPR вносят значимый вклад в вариативность $C_{\text{тромб}}$.

Таблица 4. Результаты ковариационного анализа влияния генотипа 5-HTTLPR, статуса группы, пола и возраста на V_{max}

Фактор	df (число степеней свободы)	F (критерий Фишера)	p (уровень вероятности)
Модель, оценивающая влияние каждого генотипа			
Возраст	1	0.50	0.48
Пол	1	0.02	0.89
Группа (больные/здоровые)	1	6.67	0.01*
Генотип	2	2.6	0.08
Группа × генотип	2	0.48	0.61
Модель, оценивающая влияние аллеля S			
Возраст	1	0.36	0.55
Пол	1	0.01	0.90
Группа (больные/здоровые)	1	9.6	0.004*
Аллель S	1	5.46	0.02*
Группа × генотип	2	0.54	0.47

* Статус группы и аллель 5-HTTLPR вносят значимый вклад в вариативность V_{max} .

не тенденции ($p = 0.08$). Эффекта взаимодействия между статусом группы и генетическим вариантом 5-HTTLPR не найдено.

Апостериорное сравнение показало, что величина $C_{\text{тромб}}$ в группе носителей генотипа LL ниже, чем в группах с генотипами LS и SS (табл. 5). При этом в группе психически здоровых лиц отличия на уровне тенденции выявлены между носителями генотипов LL и LS ($p = 0.08$), в группе больных шизофренией найдены различия между носителями генотипов LL и SS ($p = 0.05$). У психически здоровых носителей генотипа LL величина $C_{\text{тромб}}$ была ниже, чем у носителей аллеля S, (5.5 (4.5) и 7.1 (4.1) нмоль/10⁹ клеток соответственно), однако различия не достигали уровня статистической значимости (изменение на уровне тенденции, $p = 0.08$). Такая же картина наблюдалась и у больных: у носителей генотипа LL $C_{\text{тромб}}$ составляла 5.0 (4.4) нмоль/10⁹ клеток, а у носителей аллеля S – 6.8 (4.5) нмоль/10⁹ клеток ($p = 0.15$).

Значения V_{max} у носителей различных генотипов 5-HTTLPR в группах больных шизофренией и психически здоровых лиц приведены в табл. 5. Несмотря на упомянутые различия в средних значениях V_{max} у больных и здоровых людей, зависимость V_{max} от генотипа была сходной в обеих группах, а именно, носители генотипа LL имели более низкие значения этого показателя. В контрольной группе у носителей генотипа LL значения V_{max} были значимо ниже, чем у носителей генотипов LS или SS ($p = 0.04$). При сравнении V_{max} у носителей генотипа LL и аллеля S из контрольной группы и из группы больных шизофренией значимые различия обнаружены в группе психически здоровых лиц (117.3 (43.8) и 202.7 (77.3); $H = 4.4$, $p = 0.03$). В группе больных шизофренией различия на уровне, близком к уровню значимости 0.05, найдены между носителями генотипов LL и SS ($p = 0.056$). Различия между носителями генотипа LL и генотипов, содержащих аллель S, несмотря на разницу значений V_{max} в 1.5 раза (70.2 (38.9) и 104.8 (90.0)), сохранялись на уровне тенденции ($p = 0.07$).

Таким образом, нами выявлена связь между полиморфизмом 5-HTTLPR и такими показателями состояния серотонинергической системы, как $C_{\text{тромб}}$ и скорость его связывания. При этом эффект генетического варианта 5-HTTLPR не зависел от диагноза шизофрении, а также не был опосредован такими факторами, как пол и возраст. У носителей генотипа LL значения биохимических показателей были ниже, чем у носителей аллеля S. К сожалению, в некоторых случаях различия достигали только уровня тенденции, что можно объяснить небольшим размером выборки и высокой вариативностью первичных данных.

Данные, опубликованные ранее, достаточно противоречивы. В выборке, состоящей из 50 психически здоровых мужчин, не обнаружено ассоциации между полиморфизмом 5-HTTLPR и V_{max} [1]. У больных аутизмом (31 человек) с генотипом LL наблюдалось повышение V_{max} в 1.5 раза по сравнению

Таблица 5. Показатели состояния серотониновой системы в зависимости от генотипа 5-HTTLPR

Выборка	C _{тромб}			V _{max}		
	LL	LS	SS	LL	LS	SS
Психически здоровые лица	5.5 (4.5)	7.9* (4.4)	5.9 (3.0)	117.3** (43.8)	204.3 (84.5)	193.0 (42.5)
Больные шизофренией	5.0 (4.4)	5.9 (4.1)	8.3 (5.0)	70.2*** (38.9)	84.7 (37.5)	127.3 (126.0)

* Различия между генотипами LL и LS значимы на уровне тенденции (p = 0.05).

** Различия между генотипами LL и LS, а также между LL и SS значимы (p = 0.04).

*** Различия между генотипами LL и SS значимы на уровне тенденции (p = 0.056).

с носителями других генотипов [3]. У родственников больных аутизмом, в крови которых повышена величина C_{тромб}, не выявлено зависимости между генотипом и показателями состояния серотониновой системы [4]. В группе из 70 человек с обсессивно-компульсивными расстройствами величина C_{тромб} в крови носителей генотипа SS была ниже, чем у носителей генотипов LL и LS [13]. В выборке из 64 женщин, страдающих мигренью, и 42 здоровых женщин наибольшие значения C_{тромб} независимо от наличия патологии имели носительницы генотипа SS [2]. Эти результаты [2] наиболее близки к результатам нашей работы.

Нужно отметить, что различия в значениях V_{max} у носителей разных генотипов 5-HTTLPR не во всех случаях достигали уровня значимости. Однако обнаруженные тенденции указывают на то, что при изучении состояния серотонинергической системы у больных шизофренией информация о генотипе может иметь важное значение. В частности, у носителей аллеля S значения V_{max} находятся на том же уровне, как и у психически здоровых лиц, а у носителей генотипа LL они значительно ниже. Эти результаты могут найти и практическое применение, например, при назначении препаратов ингибиторов обратного захвата серотонина.

Таким образом, состояние серотонинергической системы, по-видимому, в определенной степени находится под контролем полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина. Этот контроль прослеживается не только у психически здоровых лиц, но и при психопатологических изменениях, при которых нарушен обмен серотонина.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (09-04-00349-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaiser R., Müller-Oerlinghausen B., Filler D., Tremblay P.B., Berghöfer A., Roots I., Brockmüller J. 2002. Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *Am. J. Med. Genet.* **114**, 323–328.
2. Juhasz G., Zsombok T., Laszik A., Jakus R., Faludi G., Sotonyi P., Bagdy G. 2003. Despite the general correlation of the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism (5-HTTLPR) and platelet serotonin concentration, lower platelet serotonin concentration in migraine patients is independent of the 5-HTTLPR variants. *Neurosci. Lett.* **350**, 56–60.
3. Anderson G.M., Gutknecht L., Cohen D.J., Brailly-Tabard S.M., Cohen J.H., Ferrari P., Roubertoux P.L., Tordjman S. 2002. Serotonin transporter promoter variants in autism: functional effects and relationship to platelet hyperserotonemia. *Mol. Psychiatry.* **7**, 831–836.
4. Cross S., Kim S.J., Weiss L.A., Delahanty R.J., Sutcliffe J.S., Leventhal B.L., Cook E.H. Jr., Veenstra-Vanderweele J. 2008. Molecular genetics of the platelet serotonin system in first-degree relatives of patients with autism. *Neuropsychopharmacol.* **33**, 353–360.
5. Iqbal N., van Praag H.M. 1995. The role of serotonin in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **5** Suppl S, 11–23.
6. Pivac N., Mück-Šeler D., Jakovljević M. 1997. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology.* **36**, 19–21.
7. Брусов О.С., Фактор М.И., Злобина Г.П., Дупин А.М., Катасонов А.Б., Дмитриев А.Д., Павлова Е.В., Бенишвили А.Г., Морозова М.А. 2007. Связь между показателями состояния серотониновой системы тромбоцитов и клиническими признаками психоза у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* **107**, 17–24.
8. Брусов О.С., Каледа В.Г., Коляскина Г.И., Лавров В.Ф., Эбралидзе Л.К., Цуцурковская М.Я., Бархатова А.Н., Фактор М.И., Злобина Г.П., Секирина Т.П., Андросова Л.В., Кушнер С.Г., Васильева Е.Ф., Бурбаева О.А., Дупин А.М. 2007. Цитомегаловирусная инфекция как фактор формирования резистентности к лечению нейрелептиками больных с первым приступом эндогенного психоза юношеского возраста. *Психиатрия.* **28**, 62–71.
9. Lesch K.P., Mossner R. 1998. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol. Psychiatry.* **44**, 179–192.

10. Щербатых Т.В., Голимбет В.Е., Орлова В.А., Каледа В.Г., Абрамова Л.И., Трубников В.И., Робаев Е.И. 2000. Полиморфизм в гене серотонинового транспортера человека при эндогенных психозах. *Генетика*. **36**, 1712–1715.
11. Marazziti D., Dell’Osso B., Baroni S., Betti L., Catena M., Giannaccini G., Lucacchini A., Cassano G.B. 2006. Common alterations in the serotonin transporter in platelets and lymphocytes of psychotic patients. *Pharmacopsychiatry*. **39**, 35–38.
12. Злобина Г.П., Брусов О.С., Морозова М.А., Бенишвили А.Г. 2009. Изменение свойств тромбоцитов хронических больных параноидной шизофренией с выраженными когнитивными нарушениями. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. **109** (10), 00–00.
13. Hanna G.L., Himle J.A., Curtis G.C., Koram D.Q., Veenstra-VanderWeele J., Leventhal B.L., Cook E.H. Jr. 1998. Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. **18**, 102–111.