

## Полиморфизм генов серотонинового рецептора (5-HTR2A) и дисбиндина (DTNBP1) и отдельные компоненты процессов кратковременной слухоречевой памяти при шизофрении

М.В. АЛФИМОВА, М.В. МОНАХОВ, Л.И. АБРАМОВА, С.А. ГОЛУБЕВ, В.Е. ГОЛИМБЕТ

### Serotonin receptor (5-HTR2A) and dysbindin (DTNBP1) genes and component process variables of short-term verbal memory in schizophrenia

M.V. ALFIMOVA, M.V. MONAKHOV, L.I. ABRAMOVA, S.A. GOLUBEV, V.E. GOLIMBET

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Оценивали ассоциации полиморфных локусов T102C и A-1438G гена 5-HTR2A и маркеров P1763 и P1578 гена DTNBP1 с общей продуктивностью и отдельными подпроцессами кратковременной слухоречевой памяти у 405 больных шизофренией и 290 здоровых. Испытуемым для непосредственного воспроизведения предлагали два ряда по 10 слов. Оценивали общую продуктивность воспроизведения, продуктивность воспроизведения первого ряда (непосредственную память или объем внимания), эффект проактивной интерференции и количество включений. По всем мнестическим показателям больные значительно отличались от здоровых. У них были снижены общая продуктивность выполнения теста, продуктивность непосредственной памяти, эффект проактивной интерференции и наблюдалось меньше включений. Оба маркера гена 5-HTR2A были ассоциированы с продуктивностью кратковременной памяти в объединенной выборке: худшие оценки были у гомозигот T102C CC и A-1438G GG. Маркер P1763 гена DTNBP1, напротив, значительно влиял на подпроцессы памяти, которые отражались в уровне интерференции и включениях, оказывая лишь незначительный эффект на общую продуктивность. Лица, являющиеся гомозиготами P1763GG, имели наихудшие показатели. В целом полученные данные согласуются с идеей об участии изученных полиморфных генов в различных подпроцессах кратковременной памяти как в норме, так и при развитии шизофрении.

**Ключевые слова:** генетика шизофрении, кратковременная вербальная память, полиморфизм гена, проактивная интерференция, серотонин, дисбиндин.

An association study of variations in the DTNBP1 (P1763 and P1578) and 5-HTR2A (T102C and A-1438G) genes with short-term verbal memory efficiency and its component process variables was carried out in 405 patients with schizophrenia and 290 healthy controls. All subjects were asked to recall immediately two sets of 10 words. Total recall, List 1 recall, immediate recall or attention span, proactive interference and a number of intrusions were measured. Patients significantly differed from controls by all memory variables. The efficiency of test performance, efficiency of immediate memory, effect of proactive interference as well as number of intrusions were decreased in the group of patients. Both 5-HTR2A polymorphisms were associated with short-term verbal memory efficiency in the combined sample, with the worst performance observed in carriers of homozygous CC (T102C) and GG (A-1438G) genotypes. The significant effect of the P1763 (DTNBP1) marker on the component process variables (proactive interference and intrusions) was found while its effect on the total recall was non-significant. The homozygotes for GG (P1763) had the worst scores. Overall, the data obtained are in line with the conception of DTNBP1 and 5-HTR2A involvement in different component process variables of memory in healthy subjects and patients with schizophrenia.

**Key words:** genetics of schizophrenia, short-term verbal memory, gene polymorphism, proactive interference, serotonin, dysbindin.

Одна из наиболее ярких черт когнитивного дефицита при шизофрении — снижение продуктивности вербальной памяти [12], которое коррелирует с уровнем социального функционирования пациентов [20]. В связи с этим понимание психологических механизмов и установление молекулярных и нейробиологических основ нарушений вербальной памяти при шизофрении может способствовать разработке соответствующих терапевтических подходов [32].

Вербальная память — многокомпонентный процесс. Поэтому в стандартных тестах для ее оценки предлагают-

ся показатели, отражающие отдельные подпроцессы, в том числе влияющие на продуктивность запоминания. У больных шизофренией нарушены различные аспекты памяти, а дефицит тем более выражен сильнее, когда нагрузка на память выше и требуется более глубокая обработка запоминаемой информации [12]. Сходные нарушения обнаруживаются у родственников больных [12, 37]. Причем ошибки, выявляемые при тестах с воспроизведением списка слов, являются одним из наиболее наследуемых когнитивных симптомов при шизофрении [1]. Особенности запоминания в этих случаях связаны не только с состоя-

нием больного и негативной симптоматикой [7], но и генетической предрасположенностью к болезни. Из этого следует, что некоторые гены, ассоциированные с заболеванием, могут также быть связаны и с наблюдающимися при нем нарушениями памяти.

В настоящее время выявлен ряд генов-кандидатов шизофрении. Одним из них является ген, кодирующий рецептор серотонина типа 2A — 5-HTR2A. Этот ген расположен на хромосоме 13, и в нем описано несколько полиморфных участков, для которых обнаружены ассоциации с шизофренией — прежде всего полиморфизм T102C, обусловленный нуклеотидной заменой T/C в положении 102. Повышение частоты генотипа CC было неоднократно отмечено у больных шизофренией по сравнению с контролем, причем наиболее высокая частота наблюдалась у больных с более тяжелой формой заболевания [2, 6, 18, 36]. Кроме того, имеются предварительные данные о связи шизофрении с полиморфными локусами промоторной области данного гена: His452Tug [27] и A-1438G [23]. Серотонинергическая трансмиссия модулирует память и научение [19, 26]. Причем рецепторы серотонина типа 2A в значительных количествах содержатся в гиппокампе и передней коре мозга — регионах, в которых у больных шизофренией при выполнении задач на вербальную память наблюдаются аномальные паттерны активации [24]. D. De Quervain и соавт. [13] обнаружили ассоциацию полиморфизма His452Tug гена рецептора серотонина 2A с вербальной памятью у здоровых молодых людей. Носители аллеля Tug хуже воспроизводили списки слов и геометрические фигуры после 5-минутной отсрочки, а на непосредственное воспроизведение генотип не влиял. Эти закономерности были подтверждены в исследовании M. Wagner и соавт. [33] на выборке лиц среднего возраста. J. Sigmund и соавт. [28] показали, что, помимо полиморфизма His452Tug, внутри гена 5-HTR2A существуют множественные локусы, ассоциированные с продуктивностью памяти у человека. Нами ранее было обнаружено влияние полиморфизма T102C на кратковременную память у больных шизофренией и долговременную — у здоровых [3], подтвержденное на расширенной выборке [17]. Наихудшие результаты демонстрировали гомозиготы по аллелю C. C. Reynolds и соавт. [25] изучали полиморфизм A-1438G у пожилых людей и нашли, что гомозиготы GG отличались как лучшим запоминанием геометрических фигур в возрасте 65 лет, так и более благоприятной траекторией снижения этого вида памяти с возрастом. Лocus A-1438G находится в неравновесном генетическом сцеплении с локусом T102C. Он расположен вблизи промотора и может иметь функциональное значение, поскольку при некоторых условиях модулирует активность гена 5-HTR2A [22, 29].

Еще одним геном-кандидатом для шизофрении является ген дисбиндина — DTNBP1, расположенный на хромосоме 6. В ряде исследований [16, 31] обнаружена связь между несколькими полиморфными локусами, включая P1763 (rs2619522) и P1578 (rs1018381), и гаплотипами DTNBP1 и данным заболеванием. Исследования мозга post mortem показали, что у больных шизофренией активность гена снижена в гиппокампе и префронтальной коре [35]. Кроме того, полиморфизм DTNBP1 оказался связан с познавательными процессами, опосредованными преимущественно префронтальными регионами: общим интеллектом и вниманием у психически здоровых людей [9,

30], а также общим интеллектом, пространственной рабочей памятью и когнитивным снижением у больных шизофренией [9, 10, 15].

Целью настоящей работы была попытка выяснения, связаны ли полиморфные варианты локусов T102C и A-1438G гена 5-HTR2A и маркеры P1763 и P1578 гена DTNBP1 с общей продуктивностью и отдельными компонентами процессов кратковременной слухоречевой памяти у больных шизофренией и здоровых людей.

## Материал и методы

Обследовали 695 человек. Выборка включала 405 больных (244 женщины и 161 мужчина) с расстройствами шизофренического спектра (средний возраст  $35,9 \pm 13,2$  года) и 290 психически здоровых людей (81 женщина и 109 мужчин, средний возраст  $31,0 \pm 11,1$  года) без наследственного отягощения психическими заболеваниями.

Среди больных 347 человек имели диагноз шизофрения (F20 по МКБ-10), 46 — шизоаффективное расстройство (F25) и 12 — шизотипическое расстройство (F21).

Средняя длительность болезни составила  $10,6 \pm 10,5$  года, средний возраст манифестации —  $35,3 \pm 9,3$  года. Средняя выраженность клинических симптомов, которую оценивали с помощью русскоязычной версии PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [5], была равна: позитивных —  $21,98 \pm 7,46$ ; негативных —  $23,30 \pm 7,21$ , общих патологических —  $46,80 \pm 11,39$ . Испытуемым было предложено сдать кровь для выделения ДНК и пройти экспериментально-психологическое обследование, частью которого была оценка вербальной памяти. У всех участников было получено информированное согласие.

Больные в период обследования находились на стационарном лечении в клинике Научного центра психического здоровья РАМН. Они обследовались после улучшения состояния — перед выпиской.

Для оценки кратковременной памяти и ее подпроцессов каждому испытуемому зачитывали ряд из 10 не связанных по смыслу существительных, которые он должен был повторить в любом порядке. Сразу после воспроизведения первого ряда процедуру повторяли с новым рядом из 10 слов. Суммарное количество воспроизведенных слов служило показателем общей продуктивности кратковременной памяти. Количество воспроизведенных слов первого ряда было показателем непосредственной памяти, т.е. способности кратковременного удержания серии элементов. В современной психологической литературе [14] эту способность также называют объемом внимания. Количество воспроизведенных слов второго ряда по отношению к таковому первого ряда, выраженное в процентах, отражало эффект проактивной интерференции, т.е. отрицательное влияние ранее заученной информации на запоминание новой. Суммарное по двум пробам количество названных слов, не принадлежащих к воспроизводимому в данный момент ряду так называемых включений, отражало неточность памяти.

ДНК из венозной крови выделяли фенол-хлороформным методом. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции по методикам, описанным ранее J. Wagner и соавт. [34] для полиморфизма T102C и A. Kouzmenko и соавт. [21] для полиморфизма A-1438-G гена 5-HTR2A. Генотипирование по маркерам гена дисбиндина проводили с помощью методики 5'-нуклеазного анализа с аллель-специфическими TaqMan-зондами (ЗАО «Синтол», Москва), несущими красители FAM и R6G, а также BHQ1 в качестве гасителя [4]. Набор реактивов для ПЦР был получен от фирмы «Синтол». Праймеры и зонды были подобраны с помощью программы PrimerExpress. Для одной ре-

акции брали 10 нг геномной ДНК, по 0,3 пмоль/мкл праймеров и по 0,2 пмоль/мкл зондов, амплификацию проводили в течение 40 циклов на приборе ABI PRISM® 7000 Sequence Detection System. Флуоресценцию каждого красителя измеряли до и после ПЦР, используя для дальнейших расчетов разницу значений. Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения ABI PRISM® 7000 Sequence Detection System.

По техническим причинам данные о различных генотипах были получены для разного количества испытуемых.

Для обработки результатов использовали программу Statistica 6.0 для Windows. Основной анализ, т.е. анализ влияния генотипических особенностей на память, проводили по следующей схеме. На первом этапе применяли метод MANCOVA. Независимыми показателями служили возраст, группа (больные/здоровые) и генотип, зависимыми — нормально распределенные мнестические показатели: общая продуктивность, непосредственное воспроизведение и эффект интерференции. В случае обнаружения главного эффекта генотипа или эффекта взаимодействия между генотипом и группой на уровне  $p < 0,1$  проводили анализ каждого показателя в отдельности (ANCOVA) и применяли LSD-тест для попарных сравнений. При изучении точности воспроизведения использовали критерий  $\chi^2$ . Поскольку более двух включений наблюдалось лишь у малого процента испытуемых, мы объединили их в одну группу. Прочие примененные параметрические и непараметрические критерии указаны в тексте.

## Результаты и обсуждение

### Продуктивность памяти

При учете возраста и пола между больными и контролем имели место значимые различия по всем мнестическим показателям (табл. 1 и 2). Общая продуктивность и продуктивность непосредственной памяти у больных были снижены. В то же время у них реже встречались включения, что может быть связано с общим уменьшением количества ответов, и действие интерференции было выражено слабее, чем у здоровых.

Возраст достоверно влиял на общую продуктивность и продуктивность непосредственной памяти в обеих группах. Значимые половые различия были обнаружены только для показателя неточности в группе ( $\chi^2=19,36, p < 0,00$ ). У больных женщин наблюдалось меньшее количество включений, чем у здоровых обоих полов и у больных мужчин. Среди больных женщин всего лишь 42% называли слова, которых не было в списке, тогда как в остальных подгруппах таких лиц было 55—60%.

Мнестические показатели коррелировали между собой. В контрольной группе бóльшим значениям общей

продуктивности соответствовала лучшая непосредственная память, менее выраженное действие проактивной интерференции и меньшее количество включений. При этом более высокие показатели непосредственной памяти были сопряжены с более выраженным эффектом интерференции. В целом сходные закономерности наблюдались в группе больных. Кроме того, у больных два мнестических показателя коррелировали с выраженностью симптомов болезни по шкале PANSS. Общая продуктивность была связана с негативными и общими психопатологическими симптомами (корреляции Спирмана,  $r=-0,24, p < 0,00$  и  $r=-0,13, p < 0,01$ ); непосредственное воспроизведение — со всеми тремя группами симптомов: позитивными ( $r=-0,13, p < 0,01$ ), негативными ( $r=-0,22, p < 0,00$ ) и общими психопатологическими ( $r=-0,13, p < 0,01$ ).

Приведенные данные подтверждают нарушения кратковременной памяти у больных. Выявленные закономерности свидетельствуют, кроме того, что при шизофрении нарушены механизмы, обуславливающие влияние ранее предъявленных стимулов на усвоение новых. Наблюдавшееся у них снижение эффекта проактивной интерференции может быть связано с общей недостаточностью тормозных процессов, которая проявляется у больных при использовании различных экспериментальных процедур, в частности при анализе сенсорной фильтрации [8]. Следует отметить, что в отличие от продуктивности кратковременной памяти эффект интерференции и неточность воспроизведения не были связаны с выраженностью симптомов болезни.

### Влияние полиморфизма гена рецептора серотонина на мнестические показатели

Эффект полиморфизма T102C гена 5-HT<sub>2A</sub> на память был значимым (MANCOVA,  $F=2,30, p < 0,03$ ). В обеих группах по всем показателям преимущество демонстрировали гетерозиготы (табл. 3). При этом по общей продуктивности и непосредственному воспроизведению худшие оценки имели место у гомозигот CC. Статистической значимости эти различия достигали только в объединенной группе: гомозиготы CC отличались от гетерозигот CT по общей продуктивности памяти (LSD,  $p < 0,04$ ). На неточность памяти полиморфизм T102C не влиял. Что касается работ, проведенных на других популяциях, то при изучении полиморфизма гена 5-HT<sub>2A</sub> и вербальной беглости у больных шизофренией было обнаружено, что у носителей генотипа TC значения этого признака были выше,

Таблица 1. Средние оценки и стандартные отклонения мнестических показателей в группах больных и здоровых

Показатели	Больные	Здоровые
Общая продуктивность, число слов*	8,76±2,57*	11,01±2,33
Непосредственное воспроизведение, число слов	4,81±1,52**	6,24±1,30
Эффект интерференции, %	86,24±35,12***	79,60±29,03

Примечание. Различия между больными и здоровыми значимы: \* — ANCOVA,  $F=104,93, p < 0,00$ ; \*\* — ANCOVA,  $F=121,68, p < 0,00$ ; \*\*\* — ANCOVA,  $F=5,84, p < 0,02$ .

Таблица 2. Число обследуемых (в %) с различным количеством включений среди больных и здоровых

Группа	Количество включений			
	0	1	2	>2
Больные	59,0	20,2	13,6	7,2
Контроль	42,5	33,2	17,6	6,7

Примечание. Различия между больными и здоровыми значимы:  $\chi^2=15,93, p < 0,00$ .

Таблица 3. Показатели памяти в группах больных и здоровых в зависимости от генотипа по полиморфизму T102C гена 5-HTR2A

Мнестические показатели	Больные			Здоровые		
	ТТ (n=53)	ТС (n=150)	СС (n=134)	ТТ (n=39)	ТС (n=101)	СС (n=90)
Общая продуктивность	8,85±2,71	8,98±2,37	8,57±2,75	10,90±2,63	11,20±2,19	10,70±2,43
Непосредственное воспроизведение	4,98±1,45	4,93±1,50	4,64±1,54	6,21±1,20	6,26±1,40	6,14±1,26
Эффект интерференции	79,4±35,8	89,6±38,5	86,6±32,4	79,7±33,1	84,0±27,8	75,6±30,0

Примечание. Различия между больными и здоровыми значимы: MANCOVA, F=2,30, p<0,03.

Таблица 4. Показатели памяти в группах больных и здоровых в зависимости от генотипа по полиморфизму A-1438G гена 5-HTR2A

Мнестические показатели	Больные			Здоровые		
	AA (n=36)	AG (n=139)	GG (n=87)	AA (n=40)	AG (n=130)	GG (n=95)
Общая продуктивность	8,86±2,43	8,81±2,27	8,41±3,00	11,43±2,44	11,25±2,20	10,71±2,32
Непосредственное воспроизведение	4,97±1,50	4,90±1,37	4,61±1,63	6,45±1,37	6,29±1,32	6,14±1,19
Эффект интерференции	83,8±32,6	84,4±33,7	81,4±33,2	82,3±25,6	82,6±28,6	75,9±30,5

Примечание. Различия между больными и здоровыми значимы: MANCOVA, F=2,13, p<0,05.

Таблица 5. Показатели памяти в группах больных и здоровых в зависимости от генотипа по полиморфизму P1763 гена DTNBP1

Мнестические показатели	Больные			Здоровые		
	ТТ (n=137)	TG (n=43)	GG (n=3)	ТТ (n=165)	TG (n=58)	GG (n=6)
Общая продуктивность	8,78±2,51	8,71±2,54	7,67±2,08	11,07±2,31	11,60±2,15	8,67±1,97
Непосредственное воспроизведение	4,93±1,42	4,83±1,40	3,67±1,15	6,34±1,24	6,32±1,17	6,00±0,89
Эффект интерференции	80,3±32,2	81,6±29,0	111±19,1	77,0±26,6	85,5±29,2	46,3±35,3

чем у носителей генотипа СС, хотя различия отмечались только на уровне тенденции [11].

Эффект полиморфизма А-1438G на память также был значимым (MANCOVA, F=2,13, p<0,05). В обеих группах худшие показатели памяти наблюдались у носителей генотипа GG (табл. 4). При этом генотип достоверно влиял только на общую продуктивность (ANCOVA, F=3,40, p<0,03). В объединенной группе гомозиготы GG отличались от гетерозигот AG (LSD, p<0,09) и гомозигот AA (LSD, p<0,06). Эти же тенденции наблюдались в контрольной группе.

#### Влияние полиморфизма гена дисбиндина на мнестические показатели

Связь между маркером P1578 гена DTNBP1 и памятью не была выявлена. В то же время имелась тенденция к влиянию полиморфизма P1763 на мнестические показатели (MANCOVA, F=1,92, p<0,07) (табл. 5). Дальнейший анализ выявил значимые различия в действии интерференции между носителями различных генотипов по данному маркеру (ANCOVA, эффект взаимодействия между группой и генотипом: F=5,11, p<0,01). В группе контроля испытуемые с генотипом GG значимо отличались от испытуемых с другими генотипами (LSD, TG: p<0,00 и ТТ: p<0,01). Та же тенденция наблюдалась у больных (LSD, TG: p<0,09 и ТТ: p<0,07). Интересно отметить, что у здоровых и больных гомозигот GG действие интерференции было разнонаправленным. Если в среднем количество воспроизведенных слов второго ряда для носителей аллеля Т составляло около 80% от количества слов первого ряда, то для здоровых гомозиготных носителей минорного аллеля оно было равно 46%, для больных — 111%.

В объединенной выборке больных и здоровых имелась связь между полиморфизмом P1763 гена DTNBP1 и неточностью памяти ( $\chi^2=12,67$ , p<0,05). Среди гомозигот по минорному аллелю было больше лиц с включениями (71% против примерно 57% в каждой из двух других групп), особенно с двумя и более включениями (43% против 7%). Раздельный анализ групп показал, что подобные значимые различия имели место только у здоровых (табл. 6). Более того, больные с генотипом GG вообще не называли лишних слов. У больных и здоровых носителей минорных аллелей также наблюдалась тенденция к ухудшению общей продуктивности и продуктивности непосредственного воспроизведения (см. табл. 5). Следует отметить, что группы с минорным аллелем были малочисленны, что снижает надежность результатов.

Мы повторили анализ связи между всеми изученными полиморфными генетическими маркерами и памятью только для больных. При этом была учтена выраженность различных симптомов, однако дополнительных статистически значимых влияний не выявлено.

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают влияние полиморфизма гена рецептора серотонина на продуктивность кратковременной памяти, которое было продемонстрировано нами ранее на меньших выборках для полиморфного маркера T102C [3, 17]. Генотип СС был связан с худшей продуктивностью воспроизведения, не влияя на неточность памяти и эффект интерференции. Результаты расширяют представления о роли гена, свидетельствуя об ассоциации между маркером А-1438G и этим показателем, с более низкими результатами у гомозигот GG. Эти данные находятся в соответствии с фактом неравновесия по сцеплению между маркерами и

Таблица 6. Количество включений в зависимости от генотипа по полиморфизму R1763 гена DTNBP1 в группе контроля

Группа	Количество включений			
	0	1	2	>2
TT, %	45,7	32,6	17	4,7
TG, %	36,8	34,2	23,7	5,3
GG, %	0	20	20	60

Примечание. Различия значимы:  $\chi^2=26,86$ ,  $p<0,00$ .

согласуются с представлениями о наличии множественных локусов сцепления с мнестическими характеристиками внутри гена рецептора серотонина 2A. Следует отметить, что наиболее отчетливым было влияние полиморфизма гена 5-HT<sub>2A</sub> на общую продуктивность воспроизведения, а для подпроцессов связь была слабой. Возможно, это объясняется ролью рецепторов серотонина в консолидации следов памяти, как предположили M. Wagner и соавт. [33], и в создании ментальных образов запоминаемой информации в связи с контекстом, что соотносят с функциями гиппокампа [24]. Полиморфизм R1763 гена DTNBP1, напротив, значимо влиял на подпроцессы памяти, которые отражались в показателях неточности и интерференции, оказывая лишь незначительный эффект на общую продуктивность. Лица, являющиеся гомозиготами GG, имели наихудшие показатели. Причем у лиц с генотипом GG эти механизмы были явно нарушены, что выражалось в отсутствии нормального эффекта интерференции у больных и его патологическом усилении у здоровых. Здоровые лица, являющиеся гомозиготами

GG, не только воспроизводили значительно меньше слов при зачитывании им второго ряда, они также делали больше ошибок, называя лишние слова, которые часто являлись словами из первого ряда. Таким образом, слова первого ряда продолжали доминировать, мешая усвоению новой информации. У больных имела место обратная закономерность: первый ряд слов не влиял на воспроизведение второго, что выражалось как в отсутствии эффекта интерференции, так и в отсутствии включений. Можно предположить, что влияние данного полиморфизма на память опосредствовано участием соответствующего белка в модуляции процессов, связанных с торможением нерелевантных ответов, т.е. в функциях вентролатеральной префронтальной коры [24].

Изложенные данные согласуются с идеей об участии изученных полиморфных генов в различных подпроцессах кратковременной памяти как в норме, так и при развитии шизофрении.

Работа выполнена при частичной поддержке грантом РФФИ №09-06-00128а.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В. Легкие когнитивные расстройства у родственников больных шизофренией. Психиатрия 2006; 02—04: 75—84.
2. Голимбет В.Е., Манандян К.К., Абрамова Л.И. и др. Аллельный полиморфизм гена серотонинового рецептора и клинико-патогенетические особенности больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Журн неврол и психиатр 2000; 100: 2: 36—39.
3. Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Митюшина Н.Г. и др. Ассоциация локуса T102C гена 5HT<sub>2A</sub> с функциями внимания и памяти у больных шизофренией. Мед ген 2004; 7: 340—344.
4. Монахов М.В. Полиморфные маркеры генов, ассоциированные с психологическими признаками и риском развития психических расстройств: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 2008.
5. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М 2001; 135.
6. Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT<sub>2a</sub> receptor gene and schizophrenia. Schizophr Res 2004; 67: 53—62.
7. Aleman A., Hijman R., de Haan E.H.F., Kahn R. Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. Am J Psychiatr 1999; 156: 1358—1366.
8. Brockhaus-Dumke A., Mueller R., Faigle U., Klosterkoetter J. Sensory gating revisited: relation between brain oscillations and auditory evoked potentials in schizophrenia. Schizophr Res 2008; 99: 238—249.
9. Burdick K.E., Lencz T., Funke B. et al. Genetic Variation in DTNBP1 Influences General Cognitive Ability. Hum Mol Genet 2006; 15: 1563—1568.
10. Burdick K.E., Goldberg T.E., Funke B. et al. DTNBP1 Genotype Influences Cognitive Decline in Schizophrenia. Schizophr Res 2007; 89: 169—172.
11. Chen R.Y., Sham P., Chen E.Y. et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. Psychiatr Res 2001; 105: 175—185.
12. Cirillo M.A., Seidman L.J. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. Neuropsychol Rev 2003; 13: 43—77.
13. de Quervain D.J.F., Henke K., Aerni A. et al. A functional genetic variation of 5-HT<sub>2a</sub> receptor affects human memory. Nat Neurosci 2003; 6: 1141—1142.
14. Donders J. A confirmatory factor analysis of the California Verbal Learning Test—Second Edition (CVLT-II) in the standardization sample. Assessment 2008; 15: 123—131.
15. Donohoe G., Morris D.W., Clarke S. et al. Variance in neurocognitive performance is associated with dysbindin-1 in schizophrenia: a preliminary study. Neuropsychologia 2007; 45: 454—458.
16. Funke B., Finn C.T., Plocik A.M. et al. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. Am J Hum Genet 2004; 75: 891—898.
17. Golimbet V.E., Alfimova M.V., Kaleda V.G. et al. Verbal memory deficit in schizophrenia as a possible endophenotype of the disease. Schizoaffective Disorders: New Research. Ed. Murray W.H. NY: Nova Science Publishers 2006; 165—186.
18. Golimbet V.E., Lavrushina O.M., Kaleda V.G. et al. Supportive evidence for the association between the T102C 5-HT<sub>2A</sub> gene polymorphism and schizophrenia: a large-scale case-control and family-based study. Eur Psychiatr 2007; 22: 167—170.
19. González-Burgos I., Fera-Velasco A. Serotonin/dopamine interaction in memory formation. Prog Brain Res 2008; 172: 603—623.
20. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am J Psychiatr 1996; 153: 321—330.
21. Kouzmenko A.P., Scaffidi A., Pereira A.M. et al. Schizophrenia and the serotonin-2A receptor promoter polymorphism. Hum Hered 1999; 49: 103—105.

22. *Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J. et al.* The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiat* 2004; 56: 406—410.
23. *Peñas-Lledó E.M., Dorado P., Cáceres M.C. et al.* Association between T102C and A-1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>) gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 835—838.
24. *Ranganath Ch., Minzenberg M.J., Ragland J.D.* The Cognitive Neuroscience of Memory Function and Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiat* 2008; 64: 18—25.
25. *Reynolds C.A., Jansson M., Gatz M., Pedersen N.L.* Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 150—154.
26. *Roman F.S., Marchetti E.* Involvement of 5-HT receptors in learning and memory. *IDrugs* 1998; 1: 109—121.
27. *Serretti A., Drago A., De Ronchi D.* HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2053—2069.
28. *Sigmund J.C., Vogler C., Huynh K.D., de Quervain D.J., Papassotiropoulos A.* Fine-mapping at the HTR2A locus reveals multiple episodic memory-related variants. *Biol Psychol* 2008; 79: 239—242.
29. *Spurlock G., Heils A., Holmans P. et al.* A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiat* 1998; 3: 42—49.
30. *Stefanis N.C., Trikalinos T.A., Avramopoulos D. et al.* Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. *Biol Psychiat* 2007; 62: 784—792.
31. *Tosato S., Ruggeri M., Bonetto C. et al.* Association study of dysbindin gene with clinical and outcome measures in a representative cohort of Italian schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet* 2007; 144B: 647—659.
32. *Toulopoulou T., Murray R.M.* Verbal memory deficit in patients with schizophrenia: an important future target for treatment. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 43—52.
33. *Wagner M., Schuhmacher A., Schwab S. et al.* The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT<sub>2A</sub> receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 9: 1—5.
34. *Warren J.T., Peacock M.L., Rodrigues L.C., Fink A.G.* An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (5HT<sub>2A</sub>): Detection by DGGE and FLP analysis. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 338.
35. *Weickert C.S., Straub R.E., McClintock B.W. et al.* Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiat* 2004; 61: 544—555.
36. *Williams J., Spurlock G., McGuffin P. et al.* Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre association study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet* 1996; 347: 9011.
37. *Whyte M.C., McIntosh A.M., Johnstone E.C., Lawrie S.M.* Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 78: 13—26.