

ВЛИЯНИЕ ГЕНА BDNF НА ФЕНОТИПИЧЕСКУЮ ЭКСПРЕССИЮ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Е.В. Колесниченко, Ю.Б. Барыльник, В.Е. Голимбет

*Саратовский государственный медицинский университет,
Научный центр психического здоровья РАМН*

Шизофрения представляет важнейшую клиническую и социальную проблему психиатрии. По данным эпидемиологических исследований, распространенность шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8–1,0%. Шизофренией страдает 45 млн. человек, а число новых случаев в год составляет порядка 4,5 млн. человек. Количество больных в 1985–2000 годы увеличилось на 30% соответственно росту населения планеты [4]. Параноидная форма шизофрении является наиболее часто встречающейся клинической формой шизофрении [5, 8].

В настоящее время шизофрению рассматривают как мультифакторное заболевание с полигенным механизмом наследования, в причинную цепь возникновения и развития которого входят как социальные, так и генетические факторы [3, 13]. Сообщается об ассоциации ряда генов-кандидатов с шизофренией, среди которых ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Мозговой нейротрофический фактор играет важную роль в таких процессах нейрогенеза, как пролиферация, дифференциация и выживание нейроцитов, а также ответственен за синаптическую пластичность взрослого мозга. Ген BDNF локализован на коротком плече 11-й хромосомы. В гене обнаружен полиморфный сайт, обусловленный заменой гуанина на аденин (G/A). Замена имеет функциональный характер, то есть вызывает замещение аминокислот в белке: валин замещается метионином в кодоне 66, поэтому полиморфный маркер в гене обозначают Val66Met, а аллели – Val и Met соответственно.

Вовлеченность в развитие шизофрении гена BDNF активно изучается [1, 2, 15, 16, 17]. Однако окончательно влияние гена мозгового нейротрофического фактора на фенотипическую экспрессию шизофрении до сих пор не изучено, что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: оценить влияние аллельного полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора на формирование клинической картины параноидной шизофрении на примере популяции Саратовской области.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Провести типирование больных параноидной шизофренией по полиморфизму Val66Met (аллели Val и Met) для гена мозгового нейротрофического фактора BDNF (rs6265 G>A).

2. Оценить степень влияния гена BDNF на риск развития параноидной шизофрении на примере популяции Саратовской области.

3. Выявить ассоциации между отдельными аллелями и генотипами гена BDNF с клиническими характеристиками параноидной шизофрении (возраст манифестации, тип течения, отдельные психопатологические симптомы).

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью обследовано 206 больных параноидной шизофренией (97 жен., 109 муж.; возрастной диапазон – от 18 до 60 лет включительно; средний возраст в годах $31,2 \pm 0,71$), русских по национальности, с различной продолжительностью заболевания, поступивших для лечения в психиатрические стационары г.Саратова и Саратовской области по поводу обострения шизофренического процесса. Основными критериями отбора являлись верифицированный стационарным обследованием диагноз параноидной шизофрении F20.0 (в соответствие с диагностическими критериями МКБ-10), соматическое благополучие. Критериями исключения являлись наличие сопутствующих психических расстройств, черепно-мозговая травма в анамнезе, отказ сотрудничать в ходе проведения интервьюирования.

Группу контроля составили 96 соматически и психически здоровых лиц (53 жен. и 43 муж.; возрастной диапазон – от 21 до 63 лет включительно) из числа жителей Саратова и Саратовской области, не состоявших в родстве с обследованными, не имеющих семейной отягощенности по шизофрении. Анамнез и демографические данные собирались в ходе клинического интервьюирования и во время

работы с картами стационарного больного. Диагноз психического расстройства определялся с помощью диагностических критериев Международной классификации болезней десятого пересмотра МКБ-10. С целью выявления психопатологического состояния и отдельных психопатологических симптомов использовались шкала SADS-L «Schizophrenia and Affective Disorders Scale» (Клиническое интервью для диагностики шизофрении и аффективных расстройств) и «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. МКБ-10» [7].

Исследование было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» (протокол №2 от 13.10.2009 г.). Все больные и лица контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании. Генетические исследования проводились согласно этическим принципам медицинской генетики в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Материалы для генотипирования отправлялись в лабораторию клинической генетики НЦПЗ РАМН (зав. лабораторией – д.б.н. В.Е.Голимбет), где из образцов крови выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформного метода. Для анализа ассоциации между шизофренией и геном использовали маркер – полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) – для гена BDNF. Генотипирование проводили путем амплификации ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием термоциклера Терцик (ДНК технологии).

Соблюдение равновесия Харди-Вайнберга оценивали точным тестом Фишера, с помощью on-line программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия): <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl> (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Статистическую оценку достоверности различий в распределении частот полиморфных аллелей и генотипов между группой больных параноидной шизофренией и группой здоровых лиц, выяв-

ление ассоциаций генотипа с развитием заболевания проводили стандартным методом χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (при $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми). Рассчитывали отношения шансов (OR, odds ratio) с указанием 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Нулевыми гипотезами являлись соответствие распределению Харди-Вайнберга и отсутствие ассоциаций (OR=1).

Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Помимо оценок критерия Пирсона χ^2 и достигнутого уровня статистической значимости этого критерия, вычислялась оценка интенсивности связи анализируемых признаков с помощью V-коэффициента Крамера. Данная часть статистического анализа выполнена в Центре «Биостатистика» (руководитель – к.т.н. В.П.Леонов). Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.3, Statistica 10 и IBM-SPSS-21. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

Результаты исследования

Распределение генотипов полиморфизма Val66Met гена BDNF соответствовало ожидаемому по закону Харди-Вайнберга в группе больных

параноидной шизофренией и в группе контроля (HWE $p > 0,05$). Частоты аллелей Val и Met соответствовали распределению по данным литературы в русской и других популяциях [1, 3, 10]. В исследованной выборке не найдено увеличения риска развития параноидной шизофрении в зависимости от носительства тех или иных аллелей и генотипов изученного полиморфизма гена BDNF (табл. 1).

Изучение возраста манифестации параноидной шизофрении показало отсутствие различий в возрасте начала проявлений характерной психотической симптоматики у больных в зависимости от генотипа изучаемого полиморфизма ($p > 0,05$). Медиана возраста манифестации болезни в группах с генотипами ValVal и ValMet приходилась на 17 лет, в группе с генотипом MetMet – на 15 лет.

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов для полиморфизма Val66Met гена BDNF в группах больных шизофренией и психически здоровых лиц

Исследуемые группы	Генотипы			Аллели		ORa (95% CI)	p-value
	ValVal	ValMet	MetMet	Val	Met		
				Fa	Fa		
Больные шизофренией	155 (75,2%)	48 (23,3%)	3 (1,5%)	0,87	0,13	1,117	0,6
Психически здоровые люди	68 (70,8%)	28 (29,2%)	0 (0)	0,85	0,15		

Примечания: p-value – уровень статистической значимости, Fa – частота аллеля, ORa (95% CI) – отношение шансов (95%-ный доверительный интервал).

В связи с малочисленностью гомозигот MetMet и с целью снижения вероятности получения ложноположительных результатов было проведено объединение групп больных параноидной шизофренией с выявленными генотипами. Подобное объединение генотипов считается корректным и ранее использовалось в ряде работ [1]. Генотипы ValMet и MetMet гена BDNF объединили в группу, обозначенную Met+, генотип ValVal, соответственно, получил обозначение Met-.

Не было обнаружено ассоциации генотипа гена BDNF с типом течения параноидной шизофрении (V-критерий Крамера=0,08; p=0,47). Непрерывный тип течения диагностирован в 36,1% случаев у пациентов с генотипом Met- и в 43,1% случаев у пациентов с генотипом Met+, приступообразный тип течения с формирующимся дефектом – у 16,8% пациентов в группе Met- и у 19,6% пациентов в группе Met+, приступообразный тип течения со стабильным дефектом – у 47,1% пациентов в группе Met- и у 37,3% в группе с генотипом Met+.

Анализ влияния генотипа гена BDNF на клинические проявления шизофренического процесса показал, что эффект генотипа гена BDNF был значим в отношении отдельных психопатологических симптомов шизофрении, диагностируемых с помощью «Оценочного перечня симптомов и глоссария для психических расстройств. МКБ-10». Была обнаружена слабая по интенсивности значимая ассоциация генотипа BDNF с показателями «Вкладывание

и/или отнятие мыслей» и «Галлюцинации». Среди носителей аллеля Met у 52,9% пациентов в клинической картине наличествовали симптомы вкладывания и отнятия мыслей, тогда как в группе с генотипом ValVal данные симптомы встречались только в 34,8% случаев. Различия достигали уровня статистической значимости (p<0,05). У пациентов в группе с генотипом Met+ галлюцинаторные переживания встречались чаще, чем в группе с генотипом Met- (84,3% и 69,6% соответственно; p=0,04). Не было выявлено ассоциаций генотипа гена BDNF с другими психопатологическими симптомами глоссария МКБ-10. Полученные результаты наглядно представлены в табл. 2.

В ходе анализа ассоциации генотипа гена BDNF с психопатологическими характеристиками неаффективных неорганических психозов по шкале SADS-L так же были получены данные о значимой взаимосвязи (p<0,05) изучаемого генотипа с дефинициями «Бред контроля (влияния) или множественные бредовые представления или другие странные бредовые идеи», «Галлюцинации любого типа», «Слуховые галлюцинации», «Слуховые галлюцинации с голосом». Не было выявлено ассоциации с другими клиническими симптомами по шкале SADS-L (табл. 3).

Обсуждение результатов

Распределение генотипов гена BDNF не отличалось от ожидаемого распределения Харди-Вайнберга. Выявленные в популяции Саратовской

Таблица 2

Клинические характеристики больных параноидной шизофренией в соответствии с глоссарием МКБ-10 в зависимости от генотипа гена BDNF

Симптомы	Генотипы гена BDNF		V-критерий Крамера	p-value
	Met- (n=155)	Met+ (n=51)		
Эхо мыслей	9 (5,8%)	7 (13,7%)	0,13	0,07
Вкладывание и/или отнятие мыслей	54 (34,8%)	27 (52,9%)	0,16	0,02
Передача (открытость) мыслей	70 (45,2%)	30 (58,8%)	0,12	0,09
Галлюцинации	108 (69,6%)	43 (84,3%)	0,14	0,04
Разорванность мышления	128 (82,5%)	42 (82,3%)	-0,00026	0,97
Бред	155 (100%)	51 (100%)	-	-
Неологизмы	11 (7,1%)	5 (9,8%)	0,04	0,53
Кататоническое поведение	40 (25,8%)	15 (29,4%)	0,03	0,61
Апатия и притупление эмоциональных реакций	142 (91,6%)	48 (94,1%)	0,04	0,56
Неадекватность эмоциональных реакций	140 (90,3%)	48 (94,1%)	0,05	0,40
Снижение социальной продуктивности	140 (90,3%)	44 (86,2%)	-0,05	0,41
Снижение профессиональной продуктивности	121 (78,1%)	38 (74,5%)	-0,03	0,59
Социальное отчуждение	78 (50,3%)	26 (50,9%)	-0,005	0,93
Эксцентричный вид	58 (37,4%)	17 (33,3%)	-0,03	0,59
Неопрятность	98 (63,2%)	36 (70,6%)	0,06	0,33
Деперсонализация	50 (32,3%)	22 (43,1%)	0,09	0,16
Дереализация	69 (44,5%)	30 (58,8%)	0,12	0,07
Растерянность	66 (42,5%)	28 (54,9%)	0,11	0,12

Примечания: представлены абсолютные значения, в скобках – процентное соотношение к общему числу пациентов в группе с данным генотипом.

Клинические характеристики больных параноидной шизофренией в соответствии со шкалой SADS-L в зависимости от генотипа гена BDNF

Симптомы	Генотипы гена BDNF		V-критерий Крамера	p-value
	Met- (n=155)	Met+ (n=51)		
Бред любого типа	155 (100%)	51 (100%)	-	-
Бред преследования	74 (47,7%)	28 (54,9%)	0,06	0,37
Бред другого характера	77 (49,7%)	19 (37,3%)	- 0,11	0,12
Бред контроля (влияния) или множественные бредовые представления	105 (67,7%)	42 (82,4%)	0,14	0,04
Галлюцинации любого типа	108 (69,6%)	43 (84,3%)	0,14	0,04
Зрительные галлюцинации	25 (16,1%)	10 (19,6%)	0,04	0,56
Слуховые галлюцинации	104 (67,1%)	42 (82,4%)	0,15	0,04
Слуховые галлюцинации с голосом	103 (66,5%)	42 (82,4%)	0,15	0,03
Выраженные расстройства мышления	137 (88,4%)	47 (92,2%)	0,05	0,45
Кататоническое поведение	40 (25,8%)	15 (29,4%)	0,03	0,61
Суицидальные намерения и попытки	23 (14,8%)	8 (15,7%)	0,01	0,88

Примечания: представлены абсолютные значения, в скобках – процентное соотношение к общему числу пациентов в группе с данным генотипом.

области частоты аллелей Val и Met соответствовали распределению аллелей в русской и других популяциях по данным литературы [1, 2, 10]. Следовательно, проведенное исследование подтверждает, что полиморфизм Val66Met (rs6265) гена BDNF не ассоциирован с повышенным риском развития параноидной шизофрении.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии влияния полиморфизма гена BDNF на такие характеристики шизофренического процесса, как возраст начала и тип течения. Однако были обнаружены ассоциации аллеля Met полиморфизма Val66Met гена BDNF с клиническими проявлениями параноидной шизофрении в виде симптома вкладывания и/или отнятия мысли, бредовых идей контроля (влияния) или множественных бредовых идей и вербальных галлюцинаций, которые встречались значимо чаще у носителей аллеля Met.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными ряда нейроморфологических исследований. Известно, что присутствие аллеля Met в генотипе влияет на свойства белка. В частности, в случае аллеля Met обнаружено снижение секреции BDNF в культурах нейронов гиппокампа [12]. Также аллель Met оказывает влияние на внутриклеточное распределение BDNF и его зависимость от деполяризации секрецию [11]. На уровне морфологии мозга у психически здоровых людей

и больных шизофренией с генотипами, содержащими аллель Met, обнаружено уменьшение объемов дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа, а также снижение количества серого вещества при соответствующем увеличении объема боковых желудочков мозга [14]. В то же время некоторые авторы отмечают связь между уменьшением объема гиппокампа и такими психопатологическими феноменами как расстройства мышления и слуховые галлюцинации [6]. Современные данные нейровизуализации свидетельствуют о сокращении объема мозга у пациентов со слуховыми галлюцинациями при шизофрении в области верхней височной извилины и префронтальной коры [9]. Таким образом, полученные нами данные позволяют предположить вовлеченность функционального маркера Val66Met (rs6265) гена BDNF в патогенез галлюцинаторно-бредовой симптоматики при шизофрении.

Выводы

Полиморфизм Val66Met (rs6265) гена BDNF не влияет на риск развития параноидной шизофрении, но оказывает влияние на клинические проявления параноидной шизофрении в фенотипе. Аллель Met гена BDNF ассоциирована с симптомом вкладывания и/или отнятия мыслей, бредом контроля и вербальными галлюцинациями.

ЛИТЕРАТУРА

- Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е. и соавт. Исследование связи полиморфных маркеров генов мозгового нейротрофического фактора и рецептора серотонина типа 2A с показателями произвольного и непроизвольного зрительного внимания при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008. Т. 108, № 4. С. 62–69.
- Галактионова Д.Ю., Гра О.А., Низамутдинов И.И. и соавт. Анализ ассоциации полиморфизма генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с развитием параноидной формы шизофрении и суицидального поведения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т. 112, № 10. С. 39–44.
- Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003. Т. 103, № 3. С. 58–67.
- Гурович И.Я., Любов Е.В. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2003. 264 с.
- Жариков Н.М., Тюльпин Ю.Г. Психиатрия. М.: ИД «Медицина», 2002. 544 с.
- Коломеец Н.С. Патология гиппокампа при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003. Т. 103, № 3. С. 58–67.

- нал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007. Т. 107, № 12. С. 108–113.
7. МКБ-10. Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. Подготовлено А. Janca, Т.В. Ustun, J. Van Driemelen, V. Dittmann, М. Isaacs. Отдел психического здоровья. Всемирная Организация Здравоохранения. СПб.: ИД «Оверлейд», 1994.
 8. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и соавт. Эндogenous психические заболевания // Руководство по психиатрии / Под ред. А.С.Тиганова Т. 1. М.: ИД «Медицина», 1999. 407 с.
 9. Allen P., Laroi F., McGuire P.K., Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. Vol. 32. P. 175–191.
 10. Bath K.G., Lee F.S. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2006. Vol. 6, N 1. P. 79–85.
 11. Chen Z.Y., Patel P.D., Sant G. et al. 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.* 2004. Vol. 24, N 18. P. 4401–4411.
 12. Egan M., Kojima M., Callicott J. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.* 2003. Vol. 112. P. 25–269.
 13. Gottesman I.I., Moldin S.O. Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism // *Clin. Genetics.* 1997. Vol. 52. P. 307–310.
 14. Ho B.C., Andreasen N.C., Dawson J.D. et al. Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 164, N 12. P. 1890–1899.
 15. Skibinska M., Kapelski P., Slopian A. et al. Association study of four polymorphisms of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene with schizophrenia // *J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 18, N 4. P. S215.
 16. Wang Y., Wang J.D., Wu H.R. et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is not associated with risk for schizophrenia and tardive dyskinesia in Han Chinese population // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 120. P. 240–242.
 17. Zintzaras E. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis // *Psychiatr. Genet.* 2007. Vol. 17. P. 69–75.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА BDNF НА ФЕНОТИПИЧЕСКУЮ ЭКСПРЕССИЮ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Е.В. Колесниченко, Ю.Б. Барыльник, В.Е. Голимбет

Цель исследования – оценить влияние Val66Met полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора на формирование клинической картины параноидной шизофрении у русских на примере популяции Саратовской области.

В исследовании принимали участие больные параноидной шизофренией (n=206) и группа здоровых испытуемых (n=96). Для оценки психопатологического состояния и отдельных психопатологических симптомов использовались шкала SADS-L (Клиническое интервью для диагностики шизофрении и аффективных расстройств) и «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств. МКБ-10».

Исследовали полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) для гена мозгового нейротрофического фактора BDNF (rs6265 G>A).

Распределение генотипов гена BDNF не отличалось от ожидае-

мого распределения Харди-Вайнберга (HWE $p>0,05$). Не было обнаружено ассоциации генотипа гена BDNF с возрастом начала и типом течения параноидной шизофрении ($p>0,05$). Были обнаружены ассоциации аллеля Met с клиническими проявлениями параноидной шизофрении ($p<0,05$) в виде симптома вкладывания и/или отнятия мысли, бредовых идей контроля (влияния) или множественных бредовых идей и вербальных галлюцинаций, которые встречались значимо чаще у носителей аллеля Met.

Таким образом, полиморфизм Val66Met (rs6265) гена BDNF не влияет на риск развития параноидной шизофрении, но оказывает влияние на клинические проявления параноидной шизофрении в фенотипе.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, ген BDNF, симптом вкладывания/отнятия мыслей, бред контроля, вербальные галлюцинации.

INFLUENCE OF BDNF GENE ON PHENOTYPIC EXPRESSION OF PARANOID SCHIZOPHRENIA

E.V. Kolesnichenko, Yu.B. Barylnik, V.E. Golimbet

Goal of investigation: exploring the effect of Val66Met polymorphism for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene on the clinical picture of paranoid schizophrenia in Russians, using the patient population in the Saratov region.

Material and method: Patients with paranoid schizophrenia (n=206) and healthy controls (n=96). Psychopathological status and presence of psychopathological symptoms were assessed by means of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – the lifetime version SADS-L, and the ICD-10 list of symptoms and glossary for mental disorders. The authors investigated the Val66Met polymorphism for the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene (rs6265 G>A).

Results: The genotypic distribution of the BDNF gene is in agreement with the expected Hardy-Weinberg equilibrium (HWE $p>0.05$). No

associations have been found with the age of onset or the type of the course of paranoid schizophrenia ($p>0.05$). An association is reported for the Met allele and clinical symptoms of paranoid schizophrenia ($p<0,05$), specifically, the symptom of thought insertion and/or withdrawal, delusion of control (influence) or multiple delusional ideas and verbal hallucinations, which are significantly more common in carriers of the Met allele.

Conclusion: The Val66Met (rs6265) polymorphism of the BDNF gene seems not to influence the risk of development of paranoid schizophrenia, but it does influence the clinical picture of paranoid schizophrenia in this phenotype.

Key words: paranoid schizophrenia, BDNF gene, symptom of thought insertion / withdrawal, delusion of control, verbal hallucinations.

Колесниченко Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета; e-mail: elena7610@yandex.ru

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Саратовского государственного медицинского университета; e-mail: juljab@yandex.ru

Голимбет Вера Евгеньевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией клинической генетики Научного центра психического здоровья РАМН; e-mail: golimbet@mail.ru