

## АНАЛИЗ РОЛИ ГЕНОВ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ *OPRD1* И *OPRM1* В РАЗВИТИИ АПАТИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2019 г. М. В. Алфимова<sup>1</sup>, \*, Г. И. Коровайцева<sup>1</sup>, Н. В. Кондратьев<sup>1</sup>,  
С. В. Смирнова<sup>1</sup>, Т. В. Лежейко<sup>1</sup>, В. Е. Голиббет<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

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

Поступила в редакцию 27.11.2018 г.

После доработки 10.01.2019 г.

Принята к публикации 15.01.2019 г.

Опиатные рецепторы, участвующие в мотивационных процессах, могут представлять собой мишени для коррекции симптомов апатии при шизофрении. В этом контексте мы провели поиск ассоциаций между полиморфными сайтами в генах опиатных рецепторов *OPRM1* (rs1799971) и *OPRD1* (rs1042114, rs533123) и показателями по Шкале оценки апатии у больных шизофренией ( $n = 284$ ). При анализе генотипов, гаплотипов и межгенных взаимодействий были обнаружены номинально значимые связи генотипа в сайте rs1042114 и сочетания генотипов rs1042114\*rs1799971 с подшкалой поведенческой апатии, которые не выдержали поправки на множественные сравнения. Таким образом, нами не получено доказательств в пользу роли генетического полиморфизма генов опиатных рецепторов в модификации симптомов апатии при шизофрении.

**Ключевые слова:** гены, мотивация, шизофрения, опиоидная система, негативные симптомы.

**DOI:** 10.1134/S0016675819070026

Апатия/амотивированность является одним из двух компонентов, составляющих негативный синдром при шизофрении, присутствует примерно у половины пациентов, в том числе на самых ранних этапах болезни, существенно снижает качество их жизни и плохо поддается медикаментозной коррекции [1]. Это диктует необходимость поиска новых молекулярных терапевтических мишеней апатии. Вероятными кандидатами являются мю- (MOP) и дельта- (DOP) опиатные рецепторы. Участие MOP и DOP в мотивационных процессах подтверждено исследованиями на животных [2] и данными об ассоциации кодирующих их генов *OPRM1* и *OPRD1* с аддиктивными расстройствами у человека [3, 4]. В последнее время показана роль опиатных рецепторов в формировании социальных отношений — области, в которой при шизофрении отмечено наиболее выраженное снижение мотивации (социальная ангедония) [5]. В нескольких кандидатных исследованиях обнаружена связь гена *OPRM1* с шизофренией [6, 7], апатией [7] и социальной ангедонией [8] (хотя относительно риска шизофрении имеются и отрицательные результаты [9]). Следует отметить также, что опиатные рецепторы участвуют в регуляции сигнальных путей и процессов, релевантных для шизофрении, включая действие на ГАМК-, глутамат- и дофаминергические ней-

роны в мезокортикальной системе мозга [10] и иммуномодуляцию [11]. В префронтальной коре больных наблюдается увеличение экспрессии MOP [12]. Однако среди значимых ассоциаций, выявленных крупнейшим мета-анализом полногеномных исследований шизофрении, гены опиатных рецепторов отсутствуют [13]. Изложенное позволяет предположить, что гены *OPRM1* и *OPRD1* не входят в число основных факторов риска шизофрении, но могут оказывать модифицирующее влияние на риск заболевания и выраженность нарушений мотивации у пациентов.

С целью проверки этой гипотезы мы провели поиск ассоциаций генов *OPRM1* и *OPRD1* с выраженностью синдрома апатии при шизофрении. Среди многочисленных полиморфных сайтов, описанных в этих локусах, для анализа были выбраны однонуклеотидные замены (SNP), которые, во-первых, затрагивают кодирующую последовательность генов и, во-вторых, имеют хорошо изученные функциональные последствия. SNP rs1799971 (A118G) в первом экзоне *OPRM1* ведет к замене аспаргина на аспарат в позиции 40 белка (N40D). Минорный аллель G связан с почти двукратным снижением экспрессии гена в аутопсийном мозге и десятикратным снижением уровня белка *in vitro* [14]. Показано, что он уменьшает риск формирования зависимости от различных

психоактивных веществ у человека [3], повышает желание вовлекаться в социальные взаимодействия у мышей [15], а также связан с менее выраженной социальной ангедонией у психически больных и здоровых [8]. Кроме того, его частота снижена у больных шизофренией мужчин [7]. Это позволяет предположить протективную роль аллеля *G OPRM1* относительно развития апатии и, возможно, шизофрении в целом. В гене *OPRD1* мы исследовали полиморфизм rs1042114. Данный SNP расположен в первом экзоне гена и представляет собой несинонимичную замену (T80G), ведущую к замещению аминокислот Phe27Cys в N-концевой последовательности белка. Присутствие аллеля Cys27 (G) нарушает созревание рецептора, что может иметь отрицательные последствия для его связывания [16]. Следует отметить, что работ, в которых анализировали ассоциации *OPRD1* с шизофренией, нами не найдено. Кроме того, ассоциации с другими психическими заболеваниями, преимущественно аддиктивными расстройствами, выявлены для ряда нефункциональных SNP, расположенных в первом интроне *OPRD1* [17]. В связи с этим мы включили в анализ еще один SNP – rs533123, локализованный в первом интроне *OPRD1*, и оценили ассоциацию гаплотипов rs1042114–rs533123 с шизофренией и наличием апатии у больных. Мы основывались на идее о том, что использование гаплотипов в некоторых случаях повышает эффективность ассоциативного исследования, так как может захватывать каузальный SNP. Следует отметить, что полиморфный сайт rs533123 находится в неравновесии по сцеплению с rs1042114 в европейских популяциях ( $D' = 0.97$ ,  $R^2 = 0.65$ ,  $\chi^2 = 656$ ,  $p < 0.0001$ ) [18]. Имеются также данные об ассоциации гаплотипа, включающего rs533123, с нервной анорексией – заболеванием мотивационной природы [17]. Наконец, учитывая физическую колокализацию и функциональное взаимодействие MOR и DOR [19], мы исследовали роль межгенных взаимодействий *OPRD1\*OPRM1* в выраженности апатии. Предварительно протестировали ассоциации каждого из трех SNP, гаплотипов и межгенных взаимодействий с шизофренией.

Всего в данном исследовании участвовало 403 больных расстройствами шизофренического спектра (F2, МКБ-10; средний возраст  $39.11 \pm 12.47$  лет, 55% женщин) и 245 здоровых, не имеющих наследственной отягощенности по шизофрении лиц ( $33.42 \pm 13.45$  лет, 60% женщин), из базы данных НЦПЗ, критерии включения в которую описаны ранее [20]. От всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом НЦПЗ. Шкалу оценки апатии (Apathy Evaluation Scale, AES-S [21]) заполнили 284 пациента ( $35.8 \pm 11.3$  лет, 55% женщин). AES состоит из 18 пунктов, которые оцениваются по 4-балльной системе

и образуют четыре подшкалы: когнитивную, поведенческую, эмоциональную и “Другое”; последняя отражает общую самооценку состояния мотивации пациентом. В данной работе использовалась система подсчета баллов, при которой более выраженной апатии соответствуют более высокие баллы AES. ДНК выделяли из крови или слюны фенол-хлороформным методом. Генотипы в сайте *OPRD1* rs1042114 определяли методом ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов). Для ПЦР использовали праймеры: прямой 5'-CCTCGGACGCCTACCCTA-3', обратный 5'-GATGCCGAACATGACAAGC-3'. Реакцию проводили в 15 мкл в присутствии 2.5 мМ  $MgCl_2$ , 2 М Betain, 200 мкМ смеси dNTP, 0.75 ед. *Taq*-полимеразы (СибЭнзим, Россия) и 10 пмол каждого праймера. Использовали следующий протокол ПЦР:  $94^\circ C - 2$  мин, 30 циклов ( $94^\circ C - 20$  с;  $60^\circ C - 20$  с;  $72^\circ C - 20$  с),  $72^\circ C - 3$  мин. ПЦР-продукт обрабатывали эндонуклеазой рестрикции *Sac8I*. Полученные фрагменты разделяли в 15%-ном полиакриламидном геле. Для определения генотипов в сайтах *OPRM1* rs1799971 и *OPRD1* rs533123 использовали метод плавления с высоким разрешением (HRM). Праймеры для rs1799971: прямой 5'-GCCTTGGCGTACTCAAGTTGC-3', обратный 5'-GTCTCTCCCGCCCAGGTG-3'; праймеры для rs533123: прямой 5'-TGGCTGGTTG-GCTGACTGA-3', обратный 5'-GTCCGCTC-CCCTTGCTCAG-3'. Реакцию ПЦР проводили в 15 мкл в присутствии 15 нг очищенной ДНК, 300 нМ каждого из праймеров, 200 нМ dNTP,  $20 \times$  EvaGreen красителя (Biotium Inc., США), 150 мг BSA, 0.75 ед. *HotTaq*-полимеразы (Sileks, Россия) в  $10 \times$  “HotTaq” буфере с  $Mg^{+2}$  (конечная концентрация 2.5 мМ  $Mg^{+2}$ ). Температурный протокол начинался с активации фермента при  $94^\circ C$  в течение 10 мин, далее следовало 40 циклов ( $94^\circ C - 15$  с;  $67^\circ C - 45$  с) для rs1799971 или ( $94^\circ C - 15$  с;  $55^\circ C - 15$  с;  $72^\circ C - 20$  с) для rs533123. Кривые плавления получали, медленно ( $0.025^\circ C/c$ ) увеличивая температуру реакции до  $94^\circ C$ . Для амплификации использовали систему ПЦР в режиме реального времени QuantStudio 7 (Applied Biosystems, США). Собранные данные анализировали с помощью программы QuantStudio. Каждый из образцов анализировали дважды. Генотипы в сайтах rs1799971, rs1042114 и rs533123 были определены у 608, 407 и 504 человек соответственно. Анализ с помощью Quanto 1.2 [22] показал, что выборки имели мощность около 80% для выявления при  $p < 0.05$  ассоциаций с 1) с заболеванием или наличием апатии при размерах эффекта (отношении шансов) от 1.6–1.8 (log-аддитивная модель); 2) с количественными признаками при размерах эффекта ( $R^2$ ) от 0.03 (доминантная модель для минорного аллеля). Дальнейший анализ проводили с помощью программ Haploview 4.2 [23]

**Таблица 1.** Показатели апатии (среднее и стандартное отклонение) по шкале AES в зависимости от генотипов в сайтах *OPRD1* rs1042114 и *OPRM1* rs1799971 у больных шизофренией

Показатель по Шкале оценки апатии (AES)	Генотипы				Сочетания генотипов			
	<i>OPRD1</i>		<i>OPRM1</i>		<i>OPRD1*OPRM1</i>			
	ТТ <i>n</i> = 216	Г <i>n</i> = 62	АА <i>n</i> = 206	Г <i>n</i> = 43	ТТ*АА <i>n</i> = 154	ТТ*Г <i>n</i> = 36	Г*АА <i>n</i> = 45	Г*Г <i>n</i> = 7
Суммарная оценка	33.42 ± 8.96	34.66 ± 8.75	34.16 ± 9.49	33.00 ± 8.26	33.64 ± 9.50	32.72 ± 7.67	34.91 ± 8.70	34.43 ± 11.49
Когнитивная	14.88 ± 4.42	15.18 ± 4.46	15.09 ± 4.57	14.91 ± 4.23	14.93 ± 4.59	14.58 ± 3.86	15.16 ± 4.16	16.57 ± 5.88
Поведенческая	9.52 ± 2.63	10.47* ± 3.02	9.75 ± 2.78	9.23 ± 2.57	9.56 ± 2.69	9.14 ± 2.39	10.42* ± 2.98	9.71 ± 3.55
Эмоциональная	3.06 ± 1.42	2.73 ± 0.83	3.06 ± 1.47	2.84 ± 0.97	3.09 ± 1.54	2.92 ± 1.02	2.73 ± 0.86	2.43 ± 0.53
Другое	5.95 ± 2.37	6.29 ± 2.89	6.26 ± 2.48	6.02 ± 2.22	6.06 ± 2.43	6.08 ± 2.29	6.60 ± 2.45	5.71 ± 1.98

Примечание. Группа Г – лица с одним или двумя аллелями Г в генотипе.

\*  $p < 0.05$ .

и JASP 0.8.6 [24]. Уровень значимости принимали равным  $p = 0.05$ .

Частоты генотипов для rs1799971 были следующими – здоровые: АА – 195 (0.81), АГ – 46 (0.19), ГГ – 1 (0), частота минорного аллеля (MAF) = 0.10; больные: АА – 289 (0.79), АГ – 72 (0.20), ГГ – 5 (0.01), MAF = 0.11. Для rs1042114 – здоровые: ТТ – 103 (0.80), ТГ – 26 (0.20), ГГ – 0 (0), MAF = 0.10; больные: ТТ – 216 (0.78), ТГ – 60 (0.21), ГГ – 2 (0.01), MAF = 0.12. Для rs533123 – здоровые: АА – 171 (0.71), АГ – 64 (0.27), ГГ – 6 (0.02), MAF = 0.16; больные: АА – 184 (0.70), АГ – 72 (0.27), ГГ – 7 (0.03), MAF = 0.16. Распределение генотипов для каждого из полиморфных сайтов не отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга ни в одной из групп. SNP rs1042114 и rs533123 находились в неравновесии по сцеплению ( $D' = 0.95$ ; доверительные границы СВ = 0.88–0.99; LOD = 47.89;  $R^2 = 0.57$  в общей группе). У здоровых частоты гаплотипов rs1042114–rs533123 составили: ТА – 0.83, ГГ – 0.10, ТГ – 0.06, ГА – 0.004 ( $D' = 1$ , СВ = 0.87–1, LOD = 16.88,  $R^2 = 0.56$ ). У больных: ТА – 0.83, ГГ – 0.11, ТГ – 0.05, ГА – 0.007 ( $D' = 0.93$ , СВ = 0.83–0.98, LOD = 31.63,  $R^2 = 0.58$ ). Эти показатели близки к таковым для европейских популяций, согласно [18]: ТА – 0.82, ГГ – 0.13, ТГ – 0.05, ГА – 0.003. Анализ ассоциаций шизофрении с отдельными генотипами, гаплотипами (240 больных и 126 здоровых) и межгенными взаимодействиями (242 больных и 129 здоровых), проведенный с использованием бутстреп-метода с 1000 пермутаций для учета множественности сравнений, не выявил влияния генов *OPRD1* и *OPRM1* на риск шизофрении.

Показатели апатии не зависели от возраста и пола, но коррелировали между собой значимо и положительно (корреляции Спирмана,  $p < 0.001$ ). Для оценки ассоциаций генотипов, гаплотипов и межгенных взаимодействий с общим уровнем апатии больных разделили на имеющих и не имеющих симптомы апатии согласно [21]. Ассоциаций выявлено не было. При анализе оценок по отдельным подшкалам AES использовали тест Манна–Уитни, поскольку их распределение отличалось от нормального (критерий Шапиро–Вилка). Сравнивали гомозигот по распространенному аллелю с носителями минорных аллелей. На этом этапе анализировали только функциональные SNP rs1799971 и rs1042114 и их взаимодействие (табл. 1). У носителей аллеля Г в локусе *OPRM1* rs1799971 общий балл и баллы по подшкалам AES были выше, чем у гомозигот АА, причем наибольший размер эффекта наблюдался для поведенческой апатии (коэффициент ранговой бисериальной корреляции,  $r = 0.14$ ), что соответствовало представлениям о протективном эффекте этого аллеля; однако различия не достигали уровня значимости. В то же время при анализе ассоциаций с *OPRD1* rs1042114 мы обнаружили повышение поведенческой апатии у носителей минорного аллеля Г относительно гомозигот ТТ ( $U = 7879$ ,  $p = 0.033$ ,  $r = 0.18$ ). Этот эффект наблюдался также в подгруппе женщин ( $U = 2227$ ,  $p = 0.037$ ,  $r = 0.25$ ). Кроме того, оказалось, что пациенты с сочетанием генотипов *OPRD1* Г\**OPRM1* АА имеют более выраженную поведенческую апатию, чем больные с сочетанием генотипов ТТ\*Г ( $U = 1028$ ,  $p = 0.037$ ,  $r = 0.27$ ). Однако при учете множествен-

ности сравнений методом FDR значимость выявленных различий не подтвердилась.

Таким образом, нами не получено убедительных доказательств вклада генов опиатных рецепторов MOR и DOR в выраженность апатии при шизофрении. Мы также не нашли ассоциаций *OPRD1* и *OPRM1* с риском шизофрении, хотя мощность выборки была достаточной для выявления эффекта, показанного ранее для *OPRM1* в китайской популяции [7]. Вместе с тем мы обнаружили слабую связь между повышением самооценки поведенческой апатии с носительством минорного аллеля rs1042114 (G) гена *OPRD1*, особенно при его сочетании с генотипом *OPRM1* AA. Эти результаты вместе с данными о функциональных последствиях G-аллеля для работы DOR [16] и для мозговых процессов, в частности, для накопления предшественника бета-амилоида в мозге [25], позволяют предположить, что дальнейшее изучение полиморфизма rs1042114 в локусе *OPRD1* может представлять интерес для понимания трансдиагностических молекулярных механизмов апатии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 16-06-00100а.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bortolon C., Macgregor A., Capdevielle D., Raffard S. Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies // *Neuropsychologia*. 2018. V. 118(Pt B). P. 22–33. doi 10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.033
2. Berridge K.C. Evolving concepts of emotion and motivation // *Front. Psychol.* 2018. V. 9. e1647. doi 10.3389/fpsyg.2018.01647
3. Schwantes-An T.H., Zhang J., Chen L.S. et al. Association of the *OPRM1* variant rs1799971 (A118G) with non-specific liability to substance dependence in a collaborative *de novo* meta-analysis of european-ancestry cohorts // *Behav. Genet.* 2016. V. 46. P. 151–169. doi 10.1007/s10519-015-9737-3
4. Crist R.C., Reiner B.C., Berrettini W.H. A review of opioid addiction genetics // *Curr. Opin. Psychol.* 2018. V. 27. P. 31–35. doi 10.1016/j.copsyc.2018.07.014
5. Pellissier L.P., Gandía J., Laboute T. et al.  $\mu$  opioid receptor, social behaviour and autism spectrum disorder: Reward matters // *Br. J. Pharmacol.* 2018. V. 175. P. 2750–2769. doi 10.1111/bph.13808
6. Serý O., Prikryl R., Castulík L., Srástný F. A118G polymorphism of *OPRM1* gene is associated with schizophrenia // *J. Mol. Neurosci.* 2010. V. 41. P. 219–222. doi 10.1007/s12031-010-9327-z
7. Ding S., Chen B., Zheng Y. et al. Association study of *OPRM1* polymorphisms with schizophrenia in Han Chinese population // *BMC Psychiatry*. 2013. V. 13. e107. doi 10.1186/1471-244X-13-107
8. Troisi A., Frazzetto G., Carola V. et al. Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the  $\mu$ -opioid receptor gene (*OPRM1*) in adult healthy volunteers and psychiatric patients // *Soc. Neurosci.* 2011. V. 6. P. 88–97. doi 10.1080/17470919.2010.482786
9. Yazdani S., Salimi V., Eshraghian M.R. et al. No genetic association between A118G polymorphism of  $\mu$ -opioid receptor gene and schizophrenia and bipolar disorders // *Indian J. Psychiatry*. 2017. V. 59. P. 483–486. doi 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_53\_17
10. Chartoff E.H., Connery H.S. It's MORE exciting than mu: crosstalk between  $\mu$  opioid receptors and glutamatergic transmission in the mesolimbic dopamine system // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 5. e116. doi 10.3389/fphar.2014.00116
11. Plein L.M., Rittner H.L. Opioids and the immune system – friend or foe // *Br. J. Pharmacol.* 2018. V. 175. P. 2717–2725. doi 10.1111/bph.13750
12. Volk D.W., Radchenkova P.V., Walker E.M. et al. Cortical opioid markers in schizophrenia and across postnatal development // *Cereb. Cortex*. 2012. V. 22. P. 1215–1223. doi 10.1093/cercor/bhr202
13. Pardiñas A.F., Holmans P., Pocklington A.J. et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. P. 381–389. doi 10.1038/s41588-018-0059-2
14. Zhang Y., Wang D., Johnson A.D. et al. Allelic expression imbalance of human  $\mu$  opioid receptor (*OPRM1*) caused by variant A118G // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 32618–32624. doi 10.1074/jbc.M504942200
15. Briand L.A., Hilario M., Dow H.C. et al. Mouse model of *OPRM1* (A118G) polymorphism increases sociability and dominance and confers resilience to social defeat // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 3582–3590. doi 10.1523/JNEUROSCI.4685-14.2015
16. Leskelä T.T., Markkanen P.M., Alahuhta I.A. et al. Phe27Cys polymorphism alters the maturation and subcellular localization of the human delta opioid receptor // *Traffic*. 2009. V. 10. P. 116–129. doi 10.1111/j.1600-0854.2008.00846.x
17. Crist R.C., Clarke T.K. *OPRD1* genetic variation and human disease // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2018. V. 247. P. 131–145. doi 10.1007/164\_2016\_112
18. Machiela M.J., Chanock S.J. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants // *Bioinformatics*. 2015. V. 31. P. 3555–3557. doi 10.1093/bioinformatics/btv402
19. Li Z., Zhang H. Analyzing interaction of  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -opioid receptor gene variants on alcohol or drug dependence using a pattern discovery-based method //

- J. Addict. Res. Ther. 2013. Suppl. 7. 007. doi 10.4172/2155-6105.S7-007
20. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И. и др. Ассоциация полиморфизма Cys23Ser гена рецептора серотонина 2с с социальным поведением у больных шизофренией и здоровых // Генетика. 2015. Т. 51. № 2. С. 242–247. doi 10.7868/S0016675815010026
21. Marin R.S., Biedrzycki R.C., Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy evaluation scale // Psychiatry Res. 1991. V. 38. P.143–162. doi 10.1016/0165-1781(91)90040-V
22. Gauderman W.J., Morrison J.M. QUANTO 1.1: A computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies. 2006. <https://hydra.usc.edu/gxe> [accessed 25 September 2018].
23. Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // Bioinformatics. 2005. V. 21. P. 263–265. doi 10.1093/bioinformatics/bth457
24. JASP Team. JASP (Version 0.8.6) [Computer software]. 2018. <https://jasp-stats.org/> [accessed 6 March 2018].
25. Sarajärvi T., Tuusa J.T., Haapasalo A. et al. Cysteine 27 variant of the delta-opioid receptor affects amyloid precursor protein processing through altered endocytic trafficking // Mol. Cell. Biol. 2011. V. 31. P. 2326–2340. doi 10.1128/MCB.05015-11

## Assessment of Effects of the *OPRD1* and *OPRM1* Genes Encoding Opioid Receptors on Apathy in Schizophrenia

M. V. Alfimova<sup>a,\*</sup>, G. I. Korovaitseva<sup>a</sup>, N. V. Kondratyev<sup>a</sup>,  
S. V. Smirnova<sup>a</sup>, T. V. Lezheiko<sup>a</sup>, and V. E. Golimbet<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia

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

Because of the involvement in motivational processes, opioid receptors are potential targets for treatment of apathy in schizophrenia. We therefor searched for associations between polymorphisms of the *OPRM1* (rs1799971) and *OPRD1* (rs1042114, rs533123) genes encoding opioid receptors and apathy measured with the Apathy Evaluation Scale-S in a group of 284 schizophrenia patients. We analyzed individual genotypes, haplotypes and the digenic interaction and observed nominally significant associations of rs1042114 genotypes and the rs1042114\*rs1799971 interaction with behavioral apathy scores. The associations, however, did not withstand correction for multiple comparisons. Thus, the results did not provide enough evidence for the opioid receptor gene effects on apathy in schizophrenia patients.

**Keywords:** gene, motivation, schizophrenia, opioid system, negative symptoms.