

Возможности применения нейрофизиологических тестов — эндофенотипов шизофрении для изучения роли генетических факторов в организации когнитивных процессов в норме и при психических заболеваниях

Киренская А.В.¹, Сторожева З.И.¹, Кибитов А.О.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

²Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Исследование эффектов генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на дофаминэргическую (КОМТ, DRD2) и ГАМК-эргическую (ГДК1) нейротрансмиссию в префронтальной коре на показатели антисаккад (АС) и вызванных потенциалов P300 проведено с участием 55 здоровых лиц и 72 больных шизофренией. Взаимодействие эффектов генотипа и фактора заболевания выявлено для большинства исследованных показателей АС и P300. Для полиморфизмов, ассоциированных с риском шизофрении, обнаружено ухудшение качества выполнения тестов и снижение эффективности активации коры мозга.

Ключевые слова: нейрофизиологические эндофенотипы, генетические полиморфизмы, шизофрения.

The opportunity of application of neurophysiological tests — schizophrenia endophenotypes for studying the role of genetic factors in cognitive processes in healthy subjects and in psychiatric diseases

Kirenskaya A.V.¹, Storozheva Z.I.¹, Kibitov F.O.¹

¹Federal State Budgetary Institution “V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Summary. The study of effects of genetic polymorphisms implicated in dopamine (COMT, DRD2) and GABA (GAD1) activities in the prefrontal cortex on antisaccades (AS) and evoked potential P300 measures was conducted with participation of 55 healthy subjects and 72 schizophrenic patients. The significant interaction of genotype and disease was found for most of the studied AS and P300 measures. The worse task performance and decreased efficacy of cortical activation were revealed for the associated with schizophrenia risk polymorphisms.

Keywords: neurophysiological endophenotypes, genetic polymorphisms, schizophrenia

Гетерогенность и полигенная природа шизофрении, требуют новых подходов к изучению ее наследственных механизмов; одним из них стало развитие концепции эндофенотипов (ЭФ), разделяющей сложное расстройство на более простые и стабильные промежуточные признаки, имеющие доказанную генетическую связь с заболеванием [3].

В исследованиях нейробиологической природы шизофрении были получены убедительные доказательства нарушений функций префронтальной коры (ПФК). С дисфункцией ПФК связывают такие характерные для шизофрении и наследственно обусловленные когнитивные дефекты, как нарушения внимания и исполнительных функций (рабочей памяти и контроля поведения). В этом контексте особый интерес представляют нейрофизиологические ЭФ, оценивающие исполнительные функции и активность ПФК. К таким тестам, в частности, относятся антисаккады (АС) и позитивный компонент слухового вызванного потенциала P300, которые входят в список наиболее валидных кандидатов в ЭФ шизофрении.

Для генетических исследований имеет значение существенно меньшее число генов, влияющих на параметры ЭФ, чем количество генов,

вовлеченных в генез шизофрении в целом. Вместе с тем, в связи с полигенной природой ЭФ существенное внимание уделяется вопросам их генетической «архитектуры». Анализ генетических основ каждого ЭФ необходим для адекватной интерпретации результатов и повышения их диагностической ценности.

В генетических исследованиях в настоящее время выявлен ряд полиморфизмов, оказывающих влияние на функции ПФК и ассоциированных с риском шизофрении. Эффективность дофаминэргической нейротрансмиссии рассматривается как один из основных факторов снижения функционального состояния ПФК. Ключевым геном метаболизма дофамина (ДА) в ПФК является катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ). Полиморфизм rs4680 гена КОМТ (Val158Met) влияет на активность фермента таким образом, что ее уровень у Val/Val варианта почти вдвое выше, чем у Met/Met, а содержание ДА, соответственно ниже [2].

Изучение мезокортикальной дофаминэргической нейротрансмиссии показало, что наряду с D1 рецепторами, широко представленными в ПФК, специфичный вклад в регуляцию ее активности и обеспечение исполнительных функций вносят

полиморфизмы гена дофаминовых рецепторов 2 типа (DRD2) [1].

Ферменту глутаматдекарбоксилазе 67 (ГДК1) принадлежит ключевая роль в синтезе нейротрансмиттера ГАМК в клетках ПФК. Полиморфизм rs3749034 оказывает влияние на экспрессию гена — вариант СС ассоциирован с ее снижением и для него показана ассоциация с шизофренией [4].

Влияние генетических полиморфизмов на когнитивные функции зависит от взаимодействия с генетическими факторами, ассоциированными с заболеванием, а также индивидуальными особенностями, такими, как пол, латеральная асимметрия и пр. Изучение такого взаимодействия перспективно для развития представлений о механизмах заболевания, совершенствования и развития методов персонализированной диагностики и терапии.

ЦЕЛЬ. Целью работы явилось исследование эффектов генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на дофаминэргическую (КОМТ, DRD2) и ГАМК-эргическую (ГДК1) нейротрансмиссию в префронтальной коре на исполнительные функции и функциональную активность мозга по показателям теста с антисаккадами и вызванных потенциалов P300 у психически здоровых лиц и больных шизофренией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. Исследования проведены с участием 127 правой мужского пола, среди которых были 72 больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10) и 55 психически здоровых лиц. Выделение ДНК из образцов слюны и определение генетических полиморфизмов проводилось с использованием соответствующих наборов фирмы «Литех» (Россия).

В тесте с антисаккадами испытуемые совершали саккады в точку, расположенную симметрично ПС в противоположном зрительном поле. Регистрация слуховых ВП P300 проводилась в стандартной 2-стимульной парадигме «oddball». Регистрировали 19 каналов ЭЭГ. Для АС оценивали характеристики саккад (процент ошибочных саккад, латентность и вариативность латентности) и амплитуду условно-негативной волны (УНВ -медленные потенциалы, развивающиеся в интервале 1000 мс до ПС).

РЕЗУЛЬТАТЫ. КОМТ. Антисаккады. Анализ влияния полиморфизма rs4680 в группе нормы обнаружил у носителей генотипа val/val увеличение ($p < 0.05$) вариативности латентности саккад (отражает стабильность активности нейронных сетей ПФК) и увеличение амплитуды УНВ, отражающее активацию коры, в лобных отведениях («Генотип», $p < 0.05$) при сравнении с генотипом met/met. Кроме того, в подгруппе Val/Val наблюдалось смещение межполушарного баланса в сторону активации правого полушария, («Генотип*Полушарие» ($p < 0.05$). При сниженном качестве выполнения АС повышенный уровень активации ПФК может отражать снижение ее эффективности. В группе больных, также как и в группе нормы, найдено увеличение вариативности латентности саккад у

носителей генотипа val/val по сравнению с met/met ($p < 0.05$).

P300. Анализ амплитуды P300 в группе нормы показал, что у носителей Met/Met генотипа КОМТ амплитуда P300 была выше в правом полушарии, а у носителей Val/Val варианта — в левом («Генотип х Полушарие», $p = 0.023$). В группе больных наиболее высокая амплитуда P300 была найдена в подгруппе с генотипом Met/Met, а наиболее низкая — в подгруппе Val/Val («Генотип», $p = 0.067$). При сравнении групп нормы и больных было значимым взаимодействием «Генотип*Диагноз*Полушарие» ($p = 0.035$). Найденные в группе нормы асимметричные эффекты полиморфизма rs4680 гена КОМТ, по-видимому, обусловлены латеральными особенностями организации дофаминэргической системы. У больных шизофренией в условиях сниженного уровня ДА вследствие патологического процесса генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды P300.

DRD2. Антисаккады. Значимые эффекты на выполнение АС по показателю процента ошибок (ПО) обнаружены для 3 полиморфных локусов в гене DRD2: rs6277, rs6275 и rs2242592. Эффекты rs6277 были противоположными в группах нормы и больных («Диагноз*Генотип», $p = 0.069$): в группе больных ПО был ниже у носителей генотипа ТТ (минорного) по сравнению с СС ($p < 0.05$), в группе нормы, напротив, ПО был выше у носителей аллеля Т ($p = 0.043$). Эффекты rs6275 и rs2242592 обнаружены только в группе больных, для этих полиморфизмов было значимо взаимодействие «Диагноз*Генотип» ($p < 0.05$). В обоих случаях больше ошибок ($p < 0.05$) допускали носители минорных аллелей (rs6275 — аллель Т, rs2242592 — аллель G). Полученные результаты соотносятся с данными литературы об ассоциации минорных аллелей полиморфных локусов rs6275, rs6277 и rs2242592 с риском шизофрении.

ГДК1. Антисаккады. Влияние полиморфизма rs3749034 обнаружено только в группе больных. Взаимодействие «Диагноз*Генотип» ($p < 0.01$) было значимым для латентности саккад, которая была выше у больных с генотипом СС по сравнению с носителями аллеля Т ($p < 0.01$). Процент ошибок, напротив, был выше у носителей аллеля Т ($p < 0.05$).

P300. Значимые эффекты гена ГДК1 обнаружены только в группе нормы, в которой существенно сниженное качество выполнения теста «oddball» (увеличение числа ошибок и времени реакции) наряду с увеличением амплитуды P300 («Генотип», $p = 0,03$) найдено у носителей генотипа С/С по сравнению с С/Т. Повышенная амплитуда P300 при низком качестве выполнения теста свидетельствует о сниженной эффективности работы сетей мозга и согласуется с данными литературы об ассоциации данного генотипа с риском шизофрении [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, взаимодействие эффектов генотипа и фактора заболевания выявлено для большинства исследованных показателей АС и P300. Наличие такого взаимодей-

ствия создает предпосылки для разработки диагностических тест-систем, основанных на оценке нейрофизиологических ЭФ у носителей определенных вариантов генотипа генов-кандидатов. В частности, избирательное использование в качестве предикторов параметров выполнения АС и генотипа гена ГДК1 позволило получить высокое качество диагностической модели, построенной

методом логистической регрессии для когорты носителей генотипа СС (специфичность — 90,9%, чувствительность — 91,2%). Полученные результаты указывают на перспективность развития концепции эндофенотипов и комплексных нейрофизиологических и молекулярно-генетических исследований как инструмента диагностики и исследования механизмов патогенеза шизофрении.

Литература / References

1. Beste C, Stock AK, Epplen JT, Arning L. Dissociable electrophysiological subprocesses during response inhibition are differentially modulated by dopamine D1 and D2 receptors. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(6):1029-1036. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.002.
2. Chen J, Lipska BK, Halim N. et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*. 2004;75(5):807-821. doi: 10.1086/425589.
3. Gottesman I, Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(4):636-645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636.
4. Straub RE, Lipska BK, Egan MF. et al. Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Molecular Psychiatry*. 2007;129:854-869. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001988>.

Сведения об авторах

Киренская Анна Валерьевна — д.б.н., руководитель лаборатории клинической нейрофизиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: neuro11@yandex.ru

Сторожева Зинаида Ивановна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: storozheva_zi@mail.ru

Кибитов Александр Олегович — д.б.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: druggen@mail.ru