

УДК 616-092.6+612.8+575.1

## АКУСТИЧЕСКАЯ СТАРТЛ-РЕАКЦИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2015 г. А. В. Киренская<sup>1,\*</sup>, З. И. Сторожева<sup>1,2</sup>, В. В. Колобов<sup>3</sup>, В. В. Шерстнев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина ФАНО, Москва

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение Научный центр неврологии РАМН, Москва

У 46 здоровых испытуемых и 47 больных шизофренией мужского пола исследовано влияние полиморфизма *rs4680* (Val158Met) гена катехоламин-О-метилтрансферазы (*COMT*) – фермента, метаболизирующего катехоламины, на уровень катехоламинов в плазме крови, а также базовые показатели и предстимульную модификацию акустической стартл-реакции (АСР) – потенциальные нейрофизиологические маркеры риска развития шизофрении. Эффект полиморфизма гена *COMT* на предстимульное торможение АСР наблюдался только в группе нормы и выражался в снижении этого показателя у носителей генотипа Val/Val. У больных шизофренией с полиморфизмом гена *COMT* ассоциировался другой потенциальный эндотип шизофрении – базовый латентный период АСР: наибольшее его возрастание относительно нормы отмечено у гомозиготных носителей по Met в 158-м положении. В группе нормы наблюдалась положительная корреляция предстимульного торможения с показателем метаболизма дофамина в плазме крови, а у больных – с уровнем адреналина. Применение метода бинарной логистической регрессии показало, что включение в анализ фактора генотипа существенно повышает валидность диагностической модели, основанной на оценке нейрофизиологических показателей.

*Ключевые слова:* шизофрения, эндотипы, стартл-реакция, катехоламин-О-метилтрансфераза, полиморфизм.

DOI: 10.7868/S1027813315010033

### ВВЕДЕНИЕ

Результаты исследований механизмов развития шизофрении свидетельствуют, что заболевание является генетически обусловленным, при этом каждый из генов-кандидатов обладает относительно небольшим размером эффекта [1]. В этой ситуации для исследования патогенеза заболевания плодотворным может стать изучение его нейрохимических и нейрофизиологических эндотипов – промежуточных фенотипов, проявление которых обусловлено действием меньшего числа генов, чем развитие болезни в целом [2].

\* Адресат для корреспонденции: 119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, корп. 2, тел.: (495) 637-40-00, e-mail: neuro11@yandex.ru.

Принятые сокращения: АСР – акустическая стартл-реакция, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ИО – интервал опережения, КОМТ – катехоламин-О-метилтрансфераза, ЛП – латентный период АСР, ПСТ – предстимульное торможение, Н – группа нормы, Ш – группа больных шизофренией, *COMT* – ген катехоламин-О-метилтрансферазы.

Одним из валидных кандидатов в нейрофизиологические эндотипы шизофрении является предстимульное торможение акустической стартл-реакции (АСР). АСР – генерализованная реакция организма, возникающая в ответ на предъявление внезапного звукового стимула высокой интенсивности. У человека АСР оценивают по величине ее мигательного компонента – миографическому ответу круговой мышцы глаза [3]. Предстимульное торможение АСР (ПСТ) – это снижение амплитуды реакции в случае предъявления перед основным стимулом менее интенсивного сигнала (предстимула), который сам не вызывает стартл-ответа. Предполагают, что ПСТ является проявлением работы механизмов, фильтрующих поток сенсорной и проприоцептивной информации (“sensorimotor gating”) на стадии предвнимания и раннего внимания [4, 5]. Дефицит ПСТ обнаружен у больных шизофренией в острой и хронической стадии заболевания, а также у клинически здоровых родственников боль-

ных [6–9]. Следует отметить, что нарушение ПСТ (как и любой эндофенотип) наблюдается только у части больных шизофренией, а среди психически здоровых лиц тоже можно выделить популяцию с низким уровнем ПСТ. Исследователи отмечают, что биологические преимущества, связанные с высоким уровнем ПСТ, не определены [9, 10]. В качестве потенциального эндофенотипа рассматривают также величину латентного периода АСР на основной стимул. Имеются сведения о высоком уровне наследуемости этих показателей и их изменении у больных шизофренией [11], однако их связь с полиморфизмами отдельных генов исследована недостаточно [9].

Одним из генов-кандидатов, связанных с риском развития шизофрении, является ген катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) – фермента, принимающего участие в метаболизме катехоламинов. Особенный интерес вызывает полиморфизм *rs4680*, при котором наблюдается замена валина на метионин в положении 158-го гена *COMT* (полиморфизм Val158Met), приводящая к понижению активности фермента в 3–4 раза. С высокой активностью КОМТ у гомозигот по валиновому аллелю связывают снижение дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре, приводящее к когнитивному дефициту, а также уменьшению тормозных влияний со стороны этого отдела мозга на базальные ганглии. Однако данные, полученные при изучении риска развития шизофрении и показателей когнитивных процессов у носителей различных аллелей *COMT*, неоднозначны [12–16]. Нарушение распределения частот различных вариантов *rs4680* у больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми испытуемыми было показано в ряде работ [12–14], однако имеются и исследования с отрицательными результатами [15, 16]. Гипотезы относительно потенциального нейрохимического эндофенотипа шизофрении, связанного с полиморфизмом гена *COMT*, рассматривают исключительно влияние генотипа на обмен дофамина в префронтальной коре, и не учитывают возможные изменения метаболизма адреналина и норадреналина.

Данные о влиянии Val158Met полиморфизма гена *COMT* на показатели сенсомоторной фильтрации также противоречивы. Показано, что среди здоровых испытуемых наибольший уровень ПСТ демонстрируют гомозиготы по метиониновому аллелю, однако эффект генотипа выявлялся только у испытуемых мужского пола [17, 18]. В смешанной по признаку пола выборке больных шизофренией также обнаружено, что самый высокий уровень ПСТ наблюдается у носителей аллельного варианта Met/Met [19], однако величина эффекта генотипа была существенно меньше, чем выявленная ранее у здоровых испытуемых этой же группой исследователей [18]. У больных

шизофренией женщин не было выявлено влияния Val158Met полиморфизма гена *COMT* на уровень ПСТ [20]. В смешанной по признаку пола выборке китайской популяции больных шизофренией также не наблюдалось влияния *rs4680* на ПСТ, однако обнаружено влияние этого полиморфизма на величину латентного периода АСР [21]. Следует отметить, что протоколы проведения описанных исследований различались между собой.

Таким образом, к настоящему времени нет ни одной работы, одновременно исследующей влияние Val158Met полиморфизма гена *COMT* на ПСТ и другие параметры АСР с использованием унифицированного протокола и в сопоставимых выборках здоровых и больных шизофренией испытуемых. Открытым остается вопрос о влиянии полиморфизма *rs4680* на латентный период АСР. Мало изучены особенности обмена катехоламинов у носителей различных вариантов генотипа по полиморфизму Val158Met.

Целью работы было изучение базовых показателей и предстимульной модификации АСР, а также уровня катехоламинов в плазме крови в российской популяции здоровых и больных шизофренией носителей различных вариантов полиморфизма Val158Met гена *COMT*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 48 здоровых добровольцев, не имевших опыта употребления психоактивных веществ (группа Н), а также 51 больной шизофренией, не подвергавшихся лечению психотропными препаратами (группа Ш). Все испытуемые были праворукими мужчинами в возрасте от 22 до 58 лет.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили при помощи набора “ДНК-экспресс кровь” фирмы “Литех” (Москва, Россия). Определение полиморфизма *rs4680* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора “ДТ-322” (“ДНК-Технология”, Россия) и наборов, изготовленных фирмой “Литех”, по протоколу производителя. В плазме крови испытуемых обеих групп определяли содержание дофамина и продукта его метаболизма – диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), а также адреналина и норадреналина. Забор крови проводили натощак в 10 ч утра. Кровь собирали в пробирки “Vacuette”, содержащие ЭДТА и метабисульфит натрия, плазму получали центрифугированием в течение 10 мин при 6000 g. Определение моноаминов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе “LC-304T” (“BAS”, West Lafayette,

США), снабженном инжектором “Reodyne-7125” с петлей на 20 мкл для нанесения образцов. Изучаемые вещества разделяли на обращенно-фазной колонке (3 × 150 мм, С18, 5 мкм фирмы “Элсико”, Москва) и определяли электрохимически, используя амперометрический детектор “LC-4В” с ячейкой TL-5. Маточные стандарты готовили в 0.1 N HClO<sub>4</sub> в концентрации 100 мкг/мл с добавлением 0.2 мМ метабисульфита натрия в качестве консерванта. Рабочие стандарты приготавливали из маточных растворов ежедневно. Состав подвижной фазы: на 1 л деионизированной воды – 5.76 г лимонной кислоты, 4.72 г KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 100 мг ЭДТА, 425 мг ионопарного реагента октилсульфата натрия и 9%-ного ацетонитрила. Используя 10N NaOH, устанавливали pH = 3.9. Подвижную фазу фильтровали посредством вакуумного насоса через 0.2 мкм целлюлозные фильтры и перед каждым хроматографическим определением дегазировали под вакуумом.

При исследовании ПСТ за основу был принят протокол, рекомендованный Международным Консорциумом по изучению генетики шизофрении [22]. Для вызова АСР использовали широкополосные звуковые импульсы, подаваемые со звуковой карты компьютера через наушники бинаурально. Параметры основного стимула – 40 мс, 110 дБ, параметры предстимула – 20 мс, 85 дБ. Интервал между основными стимулами изменялся в пределах 15–22 с. В ходе эксперимента испытуемый сидел в удобном кресле с открытыми глазами. Исследование состояло из четырех серий. В 1-й и 4-й сериях подавалось по пять одиночных основных стимулов. Во 2-й и 3-й сериях подавались стимулы четырех типов (по восемь стимулов каждого типа):

- основной одиночный стимул,
- основной стимул в сочетании с предстимулом при ИО = 60 мс,
- основной стимул в сочетании с предстимулом при ИО = 120 мс,
- основной стимул в сочетании с предстимулом при ИО = 2500 мс.

Регистрировали электромиограмму (ЭМГ) круговой мышцы глаза с помощью 4-канального “Нейромиографа-01-МБН” (“МБН”, Россия). Частота квантования составляла 1000 Гц; фильтр верхних частот – 0.5 Гц, а фильтр нижних частот – 200 Гц. Для получения интегрированной ЭМГ записи подвергались цифровой высокочастотной фильтрации с частотой среза 10 Гц (для удаления низкочастотного тренда), выпрямлению и сглаживанию фильтром скользящего среднего. Затем определяли автоматически амплитуду и латентность АСР [6].

Базовые параметры АСР оценивали как средние величины амплитуды и латентного периода (ЛП) реакций в 1-й серии.

Величину ПСТ оценивали по формуле:

$$\text{ПСТ} = [(A_0 - A_{\text{пр}})/A_0] \times 100\%,$$

где  $A_0$  – средняя амплитуда АСР в пробах, не включающих предстимул,  $A_{\text{пр}}$  – средняя амплитуда АСР в пробах, включающих предстимул.

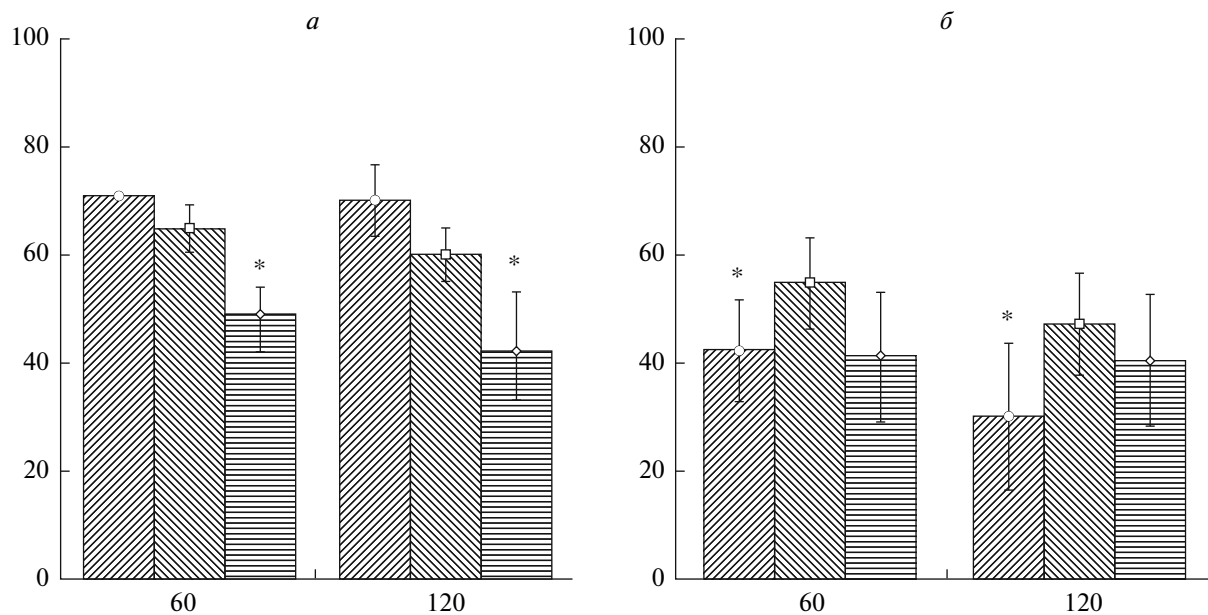
Для статистической обработки результатов использовали дисперсионный анализ, с коррекцией парных сравнений по методу False Discovery Rate (FDR) [23], непараметрический критерий  $\chi^2$ , корреляционный, а также логистический регрессионный анализ, при помощи программы “STATISTICA 6.0” (“StatSoft”, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Данные генетического анализа.** Генетический анализ выявил в группе Н 14 носителей генотипа Met/Met, 22 носителя генотипа Val/Met и 12 носителей генотипа Val/Val. Это распределение соответствует уравнению Харди–Вайнберга при частоте метионинового аллеля, равной 0.41 ( $\chi^2 = 0.382$ ,  $p = 0.536$ ). В группе Ш выявлено 17 носителей генотипа Met/Met, 16 носителей – Val/Met, 18 носителей – Val/Val. Анализ показал статистически значимое отклонение распределения от уравнения Харди–Вайнберга при частоте метионинового аллеля, равной 0.49 ( $\chi^2 = 5.78$ ,  $p = 0.016$ ). Значимых различий в частоте аллелей между группами выявлено не было. В группе Ш обнаружена тенденция к снижению частоты гетерозиготных носителей по сравнению с нормой ( $\chi^2 = 5.04$ ,  $p = 0.091$ ).

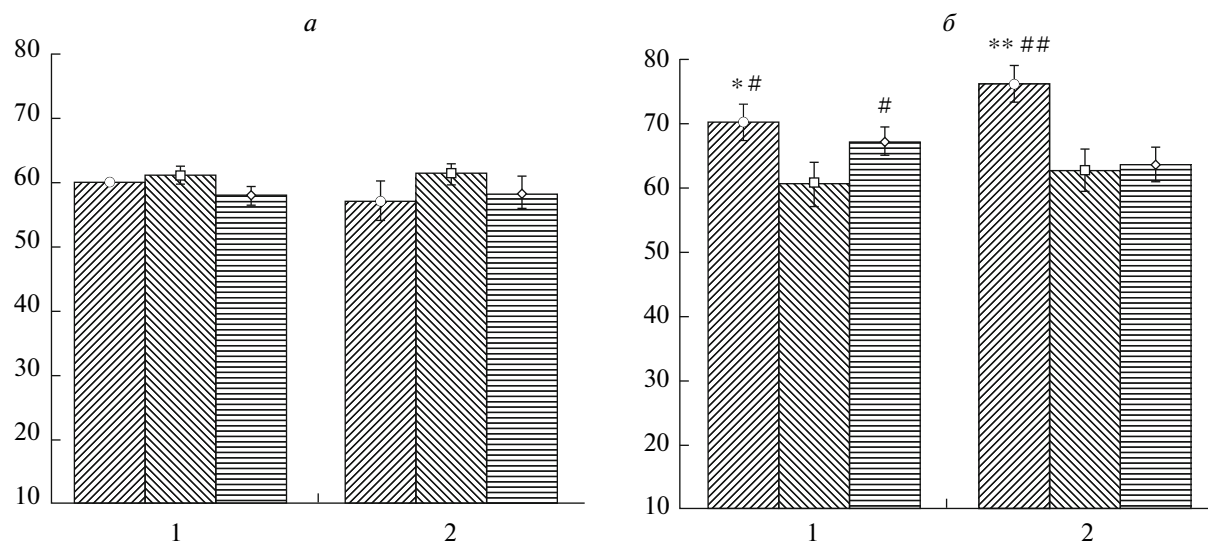
**Содержание катехоламинов в плазме крови.** Статистически значимых эффектов факторов группы или генотипа на уровень адреналина не обнаружено. Дисперсионный анализ выявил значимый эффект группы ( $F_{1,97} = 4.1$ ,  $p < 0.05$ ), а также взаимодействие эффектов генотипа и группы на уровень норадреналина ( $F_{1,2,95} = 4.9$ ,  $p < 0.05$ ). В группе Н у гомозиготных носителей по Met аллелю наблюдалась тенденция к повышению содержания норадреналина в плазме крови по сравнению с гетерозиготными ( $p = 0.093$ ) и гомозиготными по Val аллелю ( $p = 0.084$ ) носителями. Напротив, в группе Ш наименьший уровень норадреналина наблюдался у лиц с генотипом Met/Met, который был значимо ниже ( $p = 0.044$ ), чем у носителей генотипа Val/Val и на уровне тенденции ( $p = 0.051$ ) ниже, чем у гетерозиготных носителей (рис. 1–4).

Существенного влияния факторов группы и генотипа на содержание дофамина и ДОФУК обнаружено не было. Выявлен статистически значимый эффект генотипа на отношение ДОФУК/дофамин (показатель обмена дофамина): наибольшее значение этого показателя наблюдалось у носителей генотипа Met/Met (рис. 5). Эффект группы (сни-



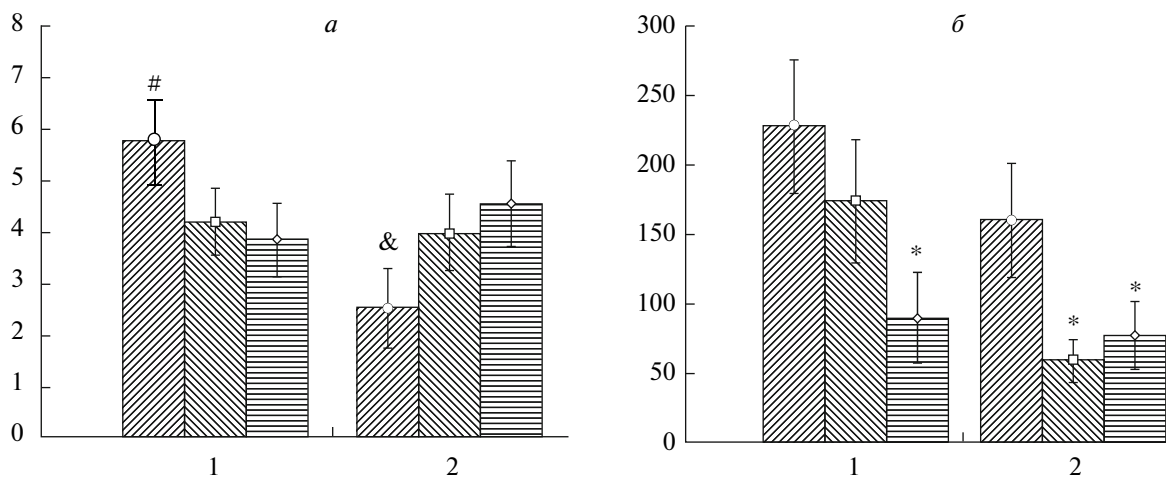
**Рис. 1.** Предстимульное торможение АСР с левого глаза у носителей различных полиморфных вариантов Val158/Met гена *COMT* в группе нормы (а) и у больных шизофренией (б).

По оси абсцисс – интервал опережения предстимула, мс; по оси ординат – ПСТ, %. – Met/Met, – Val/Met, – Val/Val. \* –  $p < 0.05$  по сравнению с носителями Met/Met генотипа; # –  $p < 0.05$  по сравнению с носителями Met/Met генотипа из группы нормы.



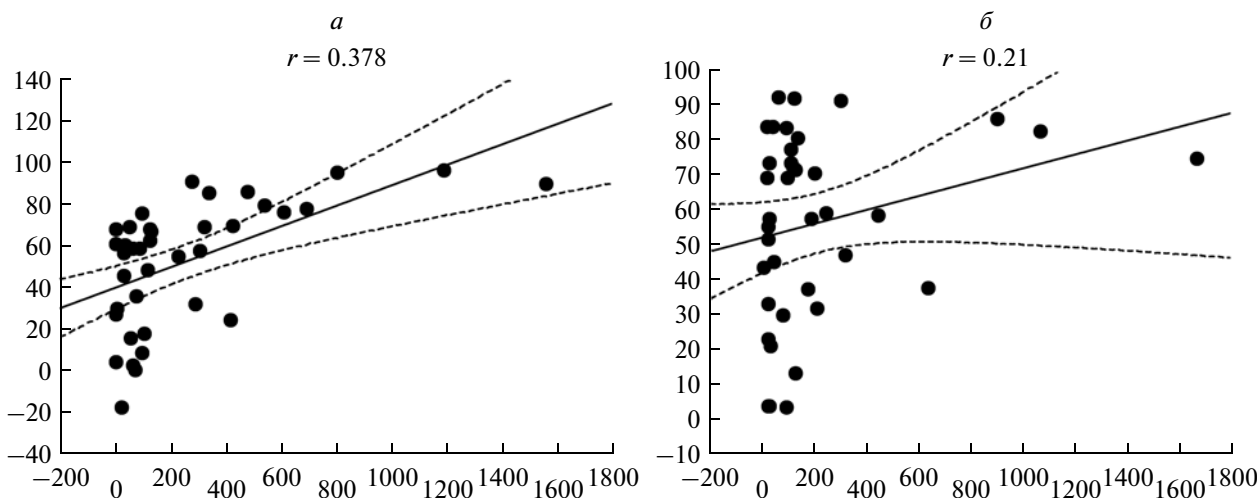
**Рис. 2.** Базовый латентный период АСР у носителей различных полиморфных вариантов Val158/Met гена *COMT* в группе нормы (а) и у больных шизофренией (б).

По оси абсцисс: 1 – левый глаз, 2 – правый глаз; по оси ординат – латентный период АСР, с. – Met/Met, – Val/Met, – Val/Val. \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$  по сравнению с гетерозиготными носителями; # –  $p < 0.05$ , ## –  $p < 0.01$  по сравнению с носителями соответствующего генотипа из группы нормы.



**Рис. 3.** *a* – Содержание норадреналина, *б* – показатель обмена дофамина в плазме крови у носителей различных полиморфных вариантов Val158/Met гена *COMT*.

По оси абсцисс – группы испытуемых: 1 – группа нормы, 2 – группа больных шизофренией; по оси ординат – *a* – содержание норадреналина, нМ, *б* – отношение ДОФУК/дофамин. ▨ – Met/Met, ▩ – Val/Met, ▨ – Val/Val. # –  $p < 0.1$  & –  $p < 0.05$  по сравнению с носителями Val/Val генотипа, \* –  $p < 0.05$  по сравнению с носителями Met/Met генотипа.



**Рис. 4.** Корреляционные зависимости между показателем метаболизма дофамина в периферической крови и ПСТ в группе нормы (*a*) и у больных шизофренией (*б*).

По оси абсцисс – отношение ДОФУК/дофамин; по оси ординат – ПСТ при ИО = 60 мс, %.

жение отношения ДОФУК/дофамин у больных по сравнению с нормой) наблюдался на уровне тенденции ( $F_{1,97} = 3.2, p = 0.059$ ), а взаимодействие эффектов группы и генотипа не было статистически значимым ( $F_{1,2,95} = 1.23, p > 0.1$ ).

**АСР и ее предстимульная модификация.** После удаления артефактных записей в анализ показателей АСР вошли 47 испытуемых группы Н и 46 испытуемых группы Ш.

По показателям базовой амплитуды АСР статистически значимых различий между группами обнаружено не было (таблица). Базовые значения ЛП в группе Ш были существенно увеличены по сравнению с нормой. У больных также обнаружен статистически значимый дефицит предстимульного торможения при ИО = 60 мс и тенденция к снижению ПСТ при ИО = 120 мс в условиях регистрации с левого глаза. Межгрупповые

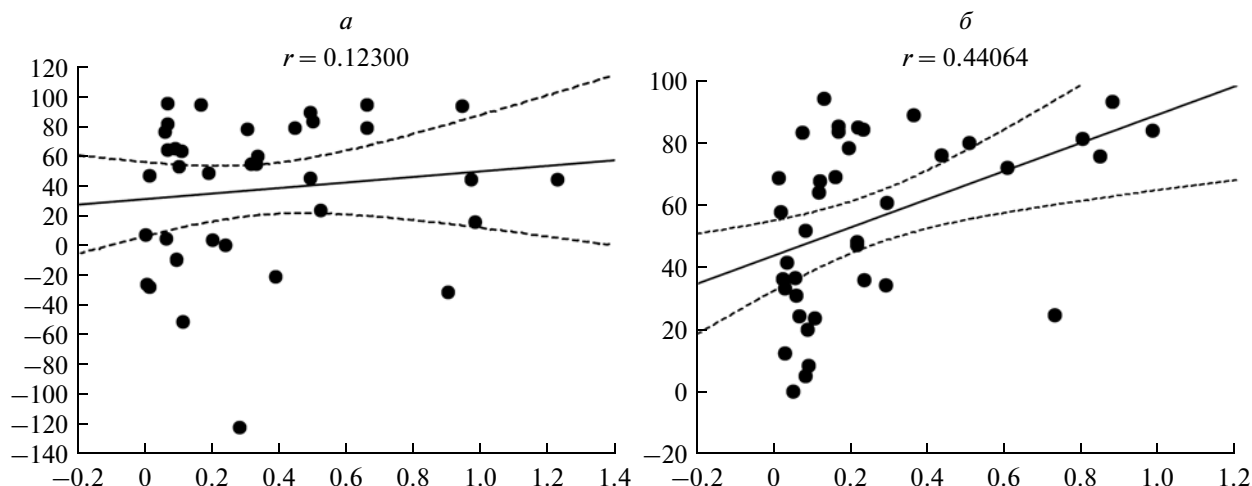


Рис. 5. Корреляционные зависимости между содержанием адреналина в плазме крови и ПСТ в группе нормы (а) и у больных шизофренией (б).

По оси абсцисс – содержание адреналина, нМ; по оси ординат – ПСТ при ИО = 120 мс, %.

различия ПСТ при регистрации с правого глаза отсутствовали.

Дисперсионный анализ параметров АСР у носителей различных генотипов в двух исследуемых группах выявил значимые различия по показателям ПСТ при ИО = 60 мс с левого глаза ( $F_{5,91} = 2.8$ ,  $p < 0.05$ ), а также ЛП с левого ( $F_{5,91} = 3.7$ ,  $p < 0.01$ ) и правого ( $F_{5,91} = 8.6$ ,  $p < 0.0001$ ) глаза. В группе Н наименьшие значения ПСТ наблюдались у носителей Val/Val генотипа. В группе Ш существенного влияния генотипа на ПСТ не обнаружено. Однако при сравнении с нормой значимое снижение уровня ПСТ наблюдалось только у больных шизофренией с генотипом Met/Met (рис. 1).

Влияние фактора генотипа на величину ЛП обнаружено только в группе Ш. При регистрации с левого глаза этот показатель был наибольшим у гомозиготных по Met носителей, а наименьшим – у гетерозиготных носителей. Удлинение ЛП относительно уровня нормы наблюдалось у гомози-

готных носителей как по Val, так и по Met. При регистрации с правого глаза удлинение ЛП в сравнении с нормой обнаружено только у больных с генотипом Met/Met (рис. 2).

**Корреляционные связи между нейрофизиологическими и биохимическими показателями.** В группе Н выявлена положительная корреляция между ПСТ при ИО = 60 мс и отношением ДОФУК/дофамин ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.046$ , рис. 4). В группе Ш эта связь не была достоверной ( $r = 0.21$ ,  $p > 0.1$ ), однако наблюдалась положительная корреляция между ПСТ при ИО = 120 мс и уровнем адреналина ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.024$ , рис. 5). Следует отметить, что зависимость между содержанием адреналина и ПСТ в группе Ш также можно аппроксимировать параболой, описывающей инвертированную U-образную кривую:  $y = b_1 + b_2x + b_3x^2$ , где  $y$  – величина ПСТ, а  $x$  – уровень адреналина. Коэффициент детерминации в этой модели составил 0.53, соответственно уровень объясненной диспер-

Показатели АСР и ее предстимульной модификации у испытуемых разных групп (среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка)

Показатели АСР	Больные шизофренией (n = 46)	Норма (n = 47)	Значимость отличий от контроля
Амплитуда АСР, левый глаз (мкВ)	41.2 $\pm$ 10.3	58.7 $\pm$ 21.1	$p = 0.48$
Амплитуда АСР, правый глаз (мкВ)	49.4 $\pm$ 13.0	57.3 $\pm$ 17.1	$p = 0.73$
ЛП АСР, левый глаз (мс)	66.3 $\pm$ 1.9	60.0 $\pm$ 1.3	$p = 0.006$
ЛП АСР, правый глаз (мс)	68.4 $\pm$ 2.2	59.4 $\pm$ 1.2	$p = 0.0004$
ПСТ при ИО = 60 мс, левый глаз (%)	50.2 $\pm$ 4.4	62.3 $\pm$ 3.5	$p = 0.0138$
ПСТ при ИО = 60 мс, правый глаз (%)	57.8 $\pm$ 4.5	61.7 $\pm$ 4.2	$p = 0.52$
ПСТ при ИО = 120 мс, левый глаз (%)	43.2 $\pm$ 7.1	58.5 $\pm$ 4.6	$p = 0.068$
ПСТ при ИО = 120 мс, правый глаз (%)	53.3 $\pm$ 5.1	56.3 $\pm$ 5.3	$p = 0.68$

сии – 28.2% (по сравнению с 17.6% в линейной модели).

В группе Ш обнаружена также отрицательная корреляция между величиной латентного периода АСР и уровнем норадреналина ( $r = -0.42$ ,  $p = 0.025$  для левого глаза и  $r = -0.44$ ,  $p = 0.016$  – для правого), которой не наблюдалось в группе Н ( $r = 0.18$ ,  $p > 0.1$ ).

**Диагностическая валидность нейрофизиологических эндофенотипов у носителей разных полиморфных вариантов гена *COMT*.** При помощи метода логистической регрессии была проведена оценка валидности ПСТ (60 с, левый глаз) и ЛП (правый глаз) как предикторов риска шизофрении. При анализе групп без учета генотипа КОМТ чувствительность модели (вероятность правильных диагнозов в группе больных) составила 57.5%, а специфичность (вероятность отнесения здоровых лиц в группу нормы) – 73.7%. Применение бинарной логистической регрессии с учетом полиморфизма *COMT* выявило зависимость эффективности модели от генотипа. Наилучшие результаты получены для носителей генотипа Met/Met, у которых чувствительность составила 82.3% (14 из 17), а специфичность – 93% (14 из 15). В то же время у носителей генотипа Val/Val эти показатели составили 60% и 66% соответственно; а у гетерозиготных носителей – 10% и 100%.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе впервые проведено одновременное исследование предстимульной модификации АСР в сопоставимых по этнической принадлежности и полу группах здоровых и больных шизофренией носителей различных вариантов полиморфизма *rs4680* гена *COMT*. Обнаружено, что влияние полиморфизма на ПСТ проявлялось только у здоровых испытуемых. Результаты, полученные в группе Н, согласуются с данными литературы [17, 18]. Данные, полученные в группе Ш, противоречат результатам Quednow [18], однако согласуются с данными Montag [20] и Liu [21].

В отличие от ПСТ влияние генотипа на другой потенциальный эндофенотип шизофрении – латентный период АСР – выявлено только в группе Ш. Эффект полиморфизма *rs4680* в отношении ЛП АСР у больных шизофренией был показан ранее [21]. Однако, в отличие от нашего исследования, возрастание времени ответа авторы наблюдали только у носителей генотипа Val/Val относительно объединенной выборки (Met/Met + Val/Met). Причины указанных расхождений предстоит исследовать, однако можно отметить, что латентные периоды, зарегистрированные Liu у носителей всех генотипов, были существенно выше, чем полученные нами и другими авторами [6, 23]. Это

противоречие может быть связано с этническими особенностями испытуемых, неоднородностью выборки по полу и использованием для стимуляции чистого тона, а не широкополосного шума, рекомендованного Консорциумом по изучению генетики шизофрении [23].

Различия эффектов полиморфизма гена *COMT* на когнитивные и психофизиологические показатели у здоровых и больных шизофренией испытуемых отмечаются и в других исследованиях [24]. Эти данные могут указывать на значение взаимодействия полиморфизмов гена *COMT* и других генов-кандидатов как для риска развития заболевания, так и для индивидуальных особенностей его патогенеза. Показанные различия влияния полиморфизма *rs4680* на уровень норадреналина в крови у больных и здоровых испытуемых свидетельствуют, что патогенез заболевания может быть обусловлен взаимодействием продуктов полиморфных вариантов гена *COMT* и генов других ферментов, регулирующих метаболизм катехоламинов.

Представляют также интерес полученные данные о различии профилей корреляционных связей параметров АСР и ПСТ с показателями активности моноаминергических систем крови у здоровых и больных шизофренией испытуемых. Несмотря на то, что эти показатели не могут в достаточной степени характеризовать обмен катехоламинов в центральной нервной системе, отношение ДОФУК/дофамин позволяет косвенно оценивать уровень активности КОМТ, катализирующей превращение ДОФУК в гомованилиновую кислоту. В то же время, периферический адреналин может оказывать влияние на уровень возбуждения центральной нервной системы и связанные с ним когнитивные процессы, в частности, внимание [25]. Обнаруженная в группе Ш инвертированная U-образная зависимость ПСТ от уровня адреналина свидетельствует, что у больных шизофренией оптимальный уровень активности адренергической системы может являться одним из ведущих факторов системного обеспечения процессов фильтрации сенсорной информации.

Использование эндофенотипов в исследованиях патогенеза шизофрении направлено на выявление генетических механизмов заболевания. В гипотезах, выдвигавшихся первоначально относительно роли полиморфизма *rs4680* для ПСТ и развития шизофрении, предполагалось, что нарушение фильтрации сенсорной информации у носителей генотипа Val/Val приводит к сенсорной перегрузке, которая в сочетании с изменениями других когнитивных механизмов повышает риск заболевания [17–19]. Однако анализ полученных результатов и данных литературы [17, 19] указывает, что снижение ПСТ относительно но-

сителей других генотипов наблюдается только у здоровых носителей генотипа Val/Val и может быть элементом биологического разнообразия. В то же время снижение ПСТ у больных шизофренией носителей генотипа Met/Met по сравнению со здоровыми его носителями, скорее всего, является элементом патологического процесса, не связанным с *rs4680*. Плодотворным может стать целенаправленное изучение ассоциации полиморфизмов других генов с нарушениями ПСТ у больных шизофренией, являющихся носителями генотипа Met/Met. Выявленная в группе больных корреляция ПСТ с уровнем периферического адреналина указывает на целесообразность изучения генов, регулирующих активность моноаминергических, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем.

Полученные результаты наряду с данными литературы [6, 11, 21] свидетельствуют, что латентный период АСР, отражающий скорость восприятия и обработки сенсомоторной информации, также может рассматриваться в качестве потенциального эндофенотипа шизофрении. В отличие от ПСТ, влияние генотипа на этот показатель наблюдалось только в группе Ш, а возрастание латентного периода АСР у больных ассоциировалось с гомозиготностью по метионину, и в меньшей степени, по валину. Эти результаты, как и данные о снижении числа гетерозиготных носителей в исследованной выборке больных, свидетельствуют в пользу предположения о протекторной роли гетерозиготности по *rs4680* в отношении риска заболевания и когнитивных нарушений у больных. Для выяснения нейрохимических механизмов, с которыми связано возрастание ЛП у гомозиготных носителей Val/Val и Met/Met при шизофрении, необходимы дальнейшие исследования. Обнаруженная корреляционная связь между ЛП и уровнем норадреналина в группе Ш позволяют предположить, что его изменения при шизофрении могут быть обусловлены, наряду с *rs4680* гена *COMT*, полиморфизмом генов дофамин-β-гидроксилазы, адреналиновых рецепторов, моноаминоксидазы и др.

Использование нейрофизиологических эндофенотипов в качестве инструмента диагностики нервно-психических заболеваний представляет собой хотя и неблизкую, но заманчивую перспективу. Полученные в данной работе результаты позволяют высказать предположение о целесообразности включения оценки генетического полиморфизма в тест-системы, создаваемые на основе нейрофизиологических эндофенотипов. Анализ полученных данных с применением бинарной логистической регрессии показал, что использование в качестве предикторов показателей ПСТ и ЛП в исследованных группах без учета генотипа не позволяет создать качественную диагностическую модель, а включение результатов генетиче-

ского анализа в диагностическую тест-систему, основанную на использовании нейрофизиологических методов, значительно повышает ее валидность.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено одновременное исследование предстимульной модификации АСР в сопоставимых по этнической принадлежности и полу группах здоровых и больных шизофренией носителей различных вариантов полиморфизма Val158Met гена *COMT*.

2. Обнаружено, что гомозиготность гена *COMT* по валину ассоциируется со снижением предстимульного торможения АСР только у здоровых испытуемых.

3. Влияние полиморфизма гена *COMT* на потенциальный эндофенотип шизофрении — латентный период АСР — наблюдается только у больных шизофренией; наибольшее возрастание латентного периода относительно нормы обнаружено у носителей генотипа Met/Met.

4. У больных шизофренией в сравнении с нормой выявлено изменение профиля корреляционных связей исследованных параметров АСР с показателями активности периферических моноаминергических систем.

5. Обнаружено, что генотипирование по Val158Met гена *COMT* повышает диагностическую валидность нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 12-06-00809а).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schwab S.G, Wildenauer D.B. // Clin Neurosci. 2013. V. 263. Suppl. 2. P. 147–154.
2. Calkins M.E., Dobie D.J., Cadenhead K.S., Olincy A., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Mintz J., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Braff D.L. // Schizophr. Bull. 2007. V. 33. № 1. P. 33–48.
3. Davis M. The Mammalian Startle Response. In: Neural Mechanisms of the Startle Behavior / Ed. Eaton R.C. N. Y.: Plenum Press, 1984. P. 287–361.
4. Dawson M., Hazlett E.A., Filion, D.L. // J. Abnorm. Psychol. 1993. V. 102. P. 633–641.
5. Graham F.K. Afterword: pre-attentive processing and passive and active attention. In: Attention and Orienting. Sensory and Motivational processes / Ed. Lang P.J., Simons R.F., Balaban M.T. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum, 1997. P. 417–452.
6. Сторожева З.И., Киренская А.В., Лазарев И.Е., Новоточкий-Власов В.Ю., Самылкин Д.В., Фастовцов Г.А. //



- Журн. неврол. патологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 2. С. 72–75.
7. Braff D.L. // *Schizophr. Bull.* 1993. V. 19. № 2. P. 233–259.
  8. Cadenhead K.S., Swerdlow N.R., Shafer K.M., Diaz M., Braff D.L. // *Am. J. Psychiatry.* 2000. V. 157. P. 1660–1668.
  9. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. // *Psychopharmacology (Berl).* 2008. V. 199. № 3. P. 331–388.
  10. Wynn J.K., Dawson M.E., Schell A.M., McGee M., Salveson D., Green M.F. // *Biol. Psychiatry.* 2004. V. 55. P. 518–523.
  11. Hasenkamp W., Epstein M.P., Green A., Wilcox L., Boshoven W., Lewison B., Duncan E. // *Psychiatry Res.* 2010. V. 178. № 2. P. 236–243.
  12. McIntosh A.M., Baig B.J., Hall J., Job D., Whalley H.C., Lymer G.K., Moorhead T.W., Owens D.G., Miller P., Porteous D. // *Biol. Psychiatry.* 2007. V. 61. № 10. P. 1127–1134.
  13. Funke B., Malhotra A.K., Finn C.T., Plocik A.M., Lake S.L., Lencz T., DeRosse P., Kane J.M., Kucherlapati R. // *Behav. Brain Funct.* 2005. V. 1. № 19. PMC1282571.
  14. Costas J., Sanjuán J., Ramos-Ríos R., Paz E., Agra S., Ivorra J.L., Páramo M., Brenlla J., Arrojo M. // *J. Psychiatr. Res.* 2011. V. 45. № 1. P. 7–14.
  15. Nunokawa A., Watanabe Y., Muratake T., Kaneko N., Koizumi M., Someya T. // *Neurosci. Res.* 2007. V. 58. № 3. P. 291–296.
  16. Wonodi I., Mitchell B.D., Stine O.C., Hong L.E., Elliott A., Kirkpatrick B., Carpenter W.T., Thaker G.K., Buchanan R.W. // *Behav. Brain Funct.* 2006. V. 2. № 42. PMC1716164.
  17. Roussos P., Giakoumaki S.G., Rogdaki M., Pavlakis S., Frangou S., Bitsios P. // *Psychol. Med.* 2008. V. 38. № 11. P. 1651–1658.
  18. Quednow B.B., Schmechtig A., Ettinger U., Petrovsky N., Collier D.A., Vollenweider F.X., Wagner M., Kumari V. // *Biol. Psychiatry.* 2009. V. 66. № 6. P. 614–620.
  19. Quednow B.B., Wagner M., Mössner R., Maier W., Kühn K.U. // *Schizophr. Bull.* 2010. V. 36. № 2. P. 341–346.
  20. Montag C., Hartmann P., Merz M., Burk C., Reuter M. // *Behav. Brain Res.* 2008. V. 187. № 2. P. 428–432.
  21. Liu X., Hong X., Chan R.C., Kong F., Peng Z., Wan X., Wang C., Cheng L. // *Psychiatry Res.* 2013. V. 209. № 3. P. 431–438.
  22. Swerdlow N.R., Sprock J., Light G.A., Cadenhead K., Calkins M.E., Dobie D.J., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E. // *Schizophr. Res.* 2007. V. 92. № 1–3. P. 237–251.
  23. Benjamini Y., Hochberg Y. // *J. Royal Statist. Soc. Series B.* 1995. V. 57. № 1. P. 289–300.
  24. Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Müller U. // *Mol. Psychiatry.* 2007. V. 12. № 5. P. 502–509.
  25. McMorris T., Swain J., Smith M., Corbett J., Delves S., Sale C., Harris R.C., Potter J. // *Int. J. Psychophysiol.* 2006. V. 61. № 2. P. 204–215.

Поступила в редакцию  
23.07.2014 г.

## The Acoustic Startle Response and Polymorphism of the Gene for Catechol-o-Methyltransferase in the Norm and in Schizophrenia

A. V. Kirenskaya<sup>a</sup>, Z. I. Storozheva<sup>a, b</sup>, V. V. Kolobov<sup>c</sup>, V. V. Sherstnev<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Serbskii State Scientific Center of Social and Judicial Psychiatry, Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Federal Agency of Scientific Organizations, Moscow, Russia

<sup>c</sup>Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Using 46 healthy subjects and 47 male patients with schizophrenia we studied the influence of the rs4680 polymorphism (Val158Met) in the gene for catechol-O-methyltransferase (COMT), an enzyme that metabolizes catecholamines, on the level of catecholamines in the blood plasma and basic indices and prepulse inhibition of the acoustic startle response (ASR), which are potential neurophysiological markers of the risk of the development of schizophrenia. An effect of the polymorphism of the COMT gene on the prepulse inhibition of ASR was observed only in the norm and consisted in a decrease in this index in carriers of the Val/Val genotype. In patients with schizophrenia, polymorphism of the COMT gene was associated with another potential endophenotype of schizophrenia, viz., the basic latent period of ASR; its largest increase, as compared to the norm, was found in homozygous carriers of Met at the 158th position. We found a positive correlation between prepulse inhibition and the index of dopamine metabolism in the blood plasma of healthy subjects and the adrenaline level in patients. Binary logistic regression showed that inclusion of the factor of the genotype considerably increases the validity of the diagnostic model, which is based on the evaluation of the neurophysiological index.

*Keywords:* schizophrenia, endophenotypes, startle response, catecholamine-O-methyltransferase, polymorphism