

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR В КОНТЕКСТЕ ДИМЕНСИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ШИЗОФРЕНИИ

А.Н. Нестерович<sup>1</sup>, В.Г. Обьедков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> РНПЦ психического здоровья,

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет

В 2005 г. экспертами ВОЗ регламентирована модель шизофрении, основанная на трехосевой дименсиональной модели Лиддла (1995; цит. по [1]), согласно которой в клинической структуре заболевания выделяют три классические симптоматические размерности («дименсии»): психотизм (бред, галлюцинации), дезорганизация (формальные нарушения мышления, странное поведение), негативные симптомы (аффективное уплощение, абулия, апатия и др.) [5]. Данный подход, подчеркивающий автономность симптоматических паттернов шизофрении, основывается на результатах факторного анализа<sup>1</sup>, и ставит под сомнение идею общей детерминированности классических симптомов заболевания в рамках единого специфического процесса; кроме того, затрагивает вопросы современной систематики и классификации. Поиск биологических детерминант (эндофенотипов, аллелей риска) психопатологических дименсий шизофрении представляет собой актуальную задачу, и в этом аспекте неизученной остается роль системы регуляции экспрессии генов – системы метилирования ДНК. Метилирование — процесс присоединения метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотидов нити ДНК, «блокирующее» доступ данного участка к факторам транскрипции и препятствующий «считыванию» генетической информации. Установление стабильных паттернов метилирования в онтогенезе крайне важно для нормального созревания и дифференцировки нейронов, нейронального прунинга, процессов обучения и запоминания, синаптической пластичности [9]. Имеются данные о том, что при шизофрении снижен уровень метилирования генома в целом [обзор 2], а также имеет место локальное гиперметилирование промоторов генов олигодендроцитов, ГАМКергической субпопуляции нейронов головного мозга (в частности, фермента синтеза ГАМК GAD67, внеклеточного гликопротеина рилина), и гипометилирование промотора гена COMT (Catechol-O-methyltransferase) в префронтальной коре [3]. Не исключено, что такое своеобразное распределение аномальных паттернов метилирования при шизофрении зависит от генетически детерминированной экспрессии самих метилирующих ферментов: так, по данным Veldic M. в соавт. [10] при шизофрении повышена экспрессия метилтрансферазы DNMT1 в ГАМКергических интернейронах коры (1,2,4 слой), гиппокампа, базальных ганглиев. Известно, что прием высоких доз метионина и продукта его превращения SAM приводит к усилению психотических симптомов у пациентов с шизофренией и вызывает аналогичные поведенческие, нейрофизиологические и эпигенетические аномалии у лабораторных мышей (в частности, в ГАМКергических нейронах ЦНС); отмечено повышение у пациентов с шизофренией уровня метионина в цереброспинальной жидкости, а также его предшественников (гомоцистеина) в крови и ткани головного мозга [2].

Ген MTHFR, расположенный на хромосоме 1p36.3, кодирует ключевой фермент однокарбонового цикла (рис.1), в котором синтезируется метионин, и при этом является одним из наиболее важных генов. <sup>1</sup>*Факторный анализ — статистический метод, позволяющий установить скрытые измерения (или факторы), лежащие в основе связей между большим количеством переменных (прим. авторов).*

лее надежных генов-кандидатов шизофрении базы данных «SZGene database» [4]: аллель Т локуса rs1801133 (С677Т) детерминирует сниженную на 35% активность фермента. Известна ассоциация аллеля риска Т с нарушением исполнительских функций и с негативными симптомами шизофрении [7, 8]. Тем не менее, данный полиморфизм не анализировался в контексте дименсиональной модели заболевания и возможной связи с мало изученной дименсией дезорганизации.

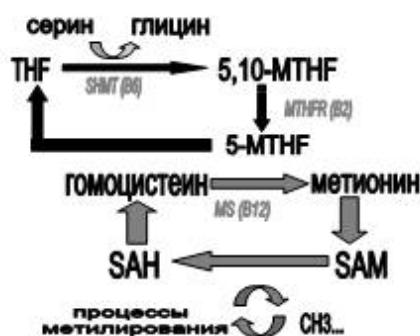


Рис. 1. Однокарбоновый цикл.

В6-зависимая серин-гидроксиметилтрансфераза (SHMT) катализирует превращение серина в глицин. При этом тетрагидрофолат (ТНФ) превращается в 5,10-МТНФ (5,10-метилтетрагидрофолат). Последний с помощью В2-зависимой метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) превращается в 5-МТНФ (5-метилтетрагидрофолат) – донор метильной группы для ре-метилирования гомоцистеина в метионин. Метионин посредством метионин-аденозинтрансферазы превращается в SAM (S-аденозилметионин) – основной донор метильных групп для процессов метилирования ДНК. Освободившись от метильной группы SAM превращается в SAH, который вновь подвергается процессу метилирования с участием фермента MS (В12-зависимой метионин-синтазы)

**Цель исследования:** выявить возможную ассоциацию между аллельными вариантами гена МТНФР и тремя классическими дименсиями шизофрении (психотизм, дезорганизация, негативные симптомы).

**Материалы и методы:** всего обследовано 53 пациента (31 мужчина и 22 женщины) с диагнозом «шизофрения», установленном в соответствии с критериями МКБ-10, проходивших лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья» в период с сентября 2010 по март 2012 г. Средний возраст пациентов составил  $40 \pm 10,8$  лет, средняя длительность заболевания составила  $16,4 \pm 9,9$  лет; средний возраст начала заболевания –  $23,6 \pm 6,7$  года; в среднем пациенты госпитализировались в психиатрический стационар  $10,4 \pm 6,9$  раз.

Оценка симптомов шизофрении (от 0 до 6 баллов) производилось с помощью шкалы для оценки негативных (SANS, the Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и позитивных (SAPS, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms) симптомов. Используемая шкала SANS включала 4 симптома (аффективное уплощение, абулия-апатия, ангедония-асоциальность, алогия), оцениваемых по 18 признакам; шкала SAPS также включала 4 симптома (бред, галлюцинации, позитивные формальные расстройства мышления, странное поведение), оцениваемых по 30 признакам. Полиморфизм гена МТНФР (локус С677Т) определялся в лаборатории нехромосомной наследственности института генетики и цитологии НАН РБ путем полимеразной цепной реакции. Для статистической обработки результатов исследования использовались программы SPSS16.0 (тест Манна-Уитни), winPeri (коэффициент Фишера).

**Результаты:** средний балл дименсии позитивных симптомов («галлюцинации» + «бред») в выборке составил  $21,28 \pm 17,8$  баллов (из максимально возможных 90), дименсии «дезорганизация» («странное поведение» + «формальные расстройства мышления») –  $15,21 \pm 10,7$  баллов (из максимально возможных 60), дименсии негативных симптомов –  $38,57 \pm 17,9$  баллов (из максимально возможных 90). Результаты генотипирования по локусу С677Т гена МТНФР оказались следующими: гомозиготы С/С – 22 человека (41,5%), гетерозиготы С/Т – 29 человек (54,7%), гомозиготы Т/Т – 2 человека (3,8%). «Носители» аллеля Т (С/Т + Т/Т) составили 31 человек (58,5%). Средние баллы переменных сравнивали в двух выборках – пациентов-гомозигот (С/С) и носителей аллеля Т по исследуемому локусу МТНФР. Средние баллы дименсий позитивных и негативных симптомов не обна-

ружили статистически достоверных различий в группах сравнения, однако средний балл dimенсии «дезорганизация» оказался достоверно (практически в 2 раза) выше в группе пациентов-носителей аллеля Т (18,26±11,3 против 10,91±8,3; mean rank 31,29 vs. 20,95,  $p<0,05$ ) (рис. 2).

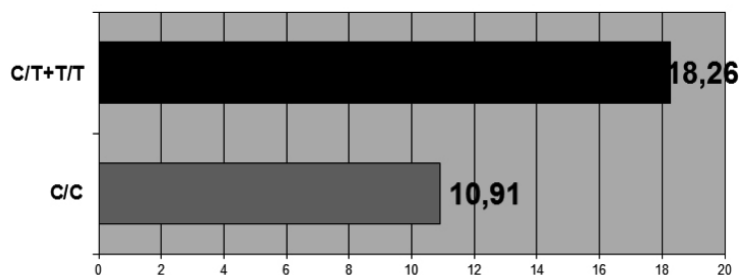


Рис. 2. Средний балл dimенсии «дезорганизация» в группах пациентов-гомозигот (C/C) и носителей аллеля Т по локусу С677Т гена МТНFR

Преимущественно данные различия оказались обусловлены симптомом «формальные расстройства мышления» (средний балл 11,71 у носителей аллеля Т vs 6,27 у гомозигот C/C; mean rank 31,21 vs. 21,07,  $p<0,05$ ), в частности, такими признаками как: смысловые соскальзывания, ответы по касательной, разорванность мышления, обстоятельность, речевой напор, отвлекаемость, а также за счет признака SANS «неадекватный аффект» ( $p<0,05$ ), который Liddle относил к dimенсии дезорганизации (рис. 3).

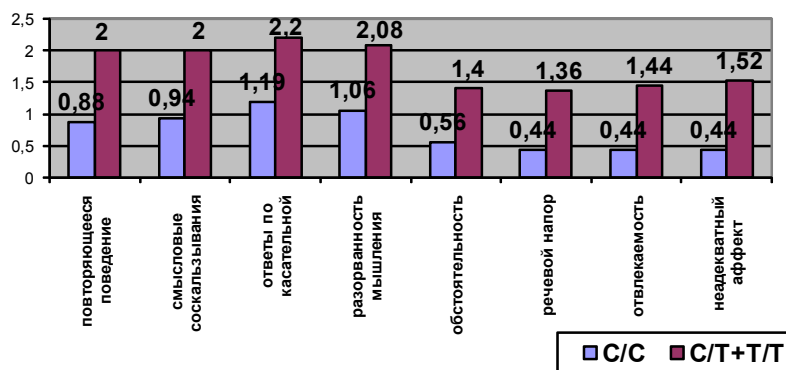


Рис. 3. Распределение среднего балла симптомов шизофрении в группах пациентов-гомозигот (C/C) и носителей аллеля Т локуса С677Т гена МТНFR

Произведено разделение исследуемой выборки пациентов на две группы сравнения, в зависимости от степени выраженности симптомов дезорганизации: слабая выраженность — суммарный балл dimенсии  $\leq 24$  балла, значительная выраженность — более 24 баллов (подобное разделение обусловлено тем, что оценка каждого из 12 признаков в 1 или 2 балла свидетельствует о «сомнительной» либо «легкой» степени его проявления, а оценка в 3 балла и более свидетельствует об умеренной степени выраженности, т.е. признак определяется явно). После построения таблицы сопряжения, расчета критерия Фишера обнаружилась статистически достоверная взаимосвязь между носительством аллеля Т и значительной выраженностью dimенсии дезорганизации (хи-квадрат Пирсона = 6,009,  $p<0,05$ ; критерий Фишера Fisher's  $P=0,014$ ).

Обсуждение. Генетически детерминированное снижение синтеза метионина в однокарбонном цикле закономерно приводит к недостатку глобального метилирования ДНК [6], что с учетом гипометилированного статуса промотора гена COMT может иметь следствием значительное повышение экспрессии данного гена и, как результат, ускоренную деградацию дофамина в префронтальной коре, нарушения фильтрации и обработки информации, прогрессивное снижение когнитивных функций – подобные аномалии привычно трактуются в контексте негативных симптомов шизофрении, однако полученные данные демонстрируют возможную их вовлеченность в развитие специфических расстройств мышления. Не исключено, что связь между аллелем Т и симптомами дезорганизации шизофрении опосредована и другими паттернами аномально повышенной экспрессии генов.

**Заключение.** «Аллель риска» Т локуса С677Т гена МТНFR, сопряженный со значительно сниженной активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и понижением уровня

глобального метилирования ДНК, может детерминировать специфические нарушения мышления при шизофрении, что вероятно опосредуется изменениями клеточной экспрессии в аномально метилированных участках ЦНС. Перспективным представляется исследование нейрокогнитивных функций и нейрофизиологических показателей (фильтрации сенсорной информации, межполушарного взаимодействия) у таких пациентов и повторение исследования на большем объеме выборки.

## **MTHFR GENE POLYMORPHISM IN THE CONTEXT OF DIMENSIONAL MODEL OF SCHIZOPHRENIA**

*A.N. Nesterovich, V.G. Obyedkov*

Clinical polymorphism of schizophrenia, defined by Liddle in three classic psychopathological dimensions (psychotic symptoms, disorganization, negative symptoms) is based on factor analysis strategy and casts doubt on the idea of common nature of disease's classical symptoms within a single specific process. The search for biological determinants (endophenotypes, risk alleles) of psychopathological dimensions of schizophrenia represents an actual task, nevertheless the system of gene expression regulation (DNA methylation) is still underinvestigated in this aspect. In this article C677T polymorphism of MTHFR gene — the key enzyme for methionine synthesis — has been studied for the association with psychopathological dimensions of schizophrenia.

### Литература.

1. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М, 2000 с.51
2. Нестерович, А.Н. Эпигенетические аспекты этиопатогенеза шизофрении. – Медицинские новости. – 2012. - №10. – С.16-22
3. Abdolmaleky HM. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder /HM Abdolmaleky [et al.] // Hum Mol Genet. – 2006. – Vol.15. - -P.3132-3145
4. Allen, N. C., Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database / NC Allen [et al.] // Nature Genetics. – 2008. – Vol.40(7). – P.827–834.
5. Andreasen NC. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus / NC Andreasen [et al.] // Am J Psychiatry. - 2005. – Vol.162. – P. 441- 449
6. Applebaum J., Shimon H., et al. // Journal of Psychiatric Research – 2004. – Vol.38(4). – P.413–416.
7. Roffman, J. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia / J. Roffman et al. // Biological Psychiatry. – 2008. – Vol. 63(1). – P. 42–48.
8. Roffman, J. Interactive effects of COMT Val108/158Met and MTHFR C677T on executivefunction in schizophrenia / J. Roffman et al. // American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics/ - 2008. – Vol. 147B(6). – P. 990–995.
9. Sharma, R.P. CpG Methylation in Neurons: Message, Memory, or Mask? / R.P. Sharma [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol.35. – P.2009–2020
10. Veldic M., Kadriu B., Maloku E. et al. // Schizophrenia Research. – 2007. – Vol.91(1–3). – P.51–61.