

Влияние полиморфизма Val158Met гена КОМТ на параметры компонента N100 слухового вызванного потенциала и выполнение теста «oddball» в норме и при шизофрении

Федотова А.А.¹, Киренская А.В.²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Исследование проведено с участием 47 здоровых лиц и 48 больных шизофренией. Обнаружены различные эффекты полиморфизма Val158Met в группах нормы и больных. В группе нормы у лиц с генотипом Val/Val регистрировалась наиболее высокая амплитуда N100 и минимальное количество ошибочных ответов при выполнении теста «oddball». В группе больных генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды N100 и низким качеством выполнения теста.

Ключевые слова: полиморфизм Val158Met гена КОМТ, слуховой вызванный потенциал N100, шизофрения.

Effects of the COMT Val158Met polymorphism on N100 component of auditory evoked potential and oddball task performance in healthy subjects and schizophrenia patients

Fedotova A.A.¹, Kirenskaya A.V.²

¹Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

²Federal 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 was conducted with the participation of 47 healthy subjects and 48 schizophrenia patients. The different effects of Val158Met polymorphism have been found in the control and patients groups. The increased N100 amplitude and minimal number of the error responses in oddball task were revealed in healthy subjects with Val/Val genotype. In patients group Val/Val genotype was related to the decreased N100 amplitude and worse performance of oddball task.

Keywords: Val158Met polymorphism of the COMT gene, auditory evoked potential N100, schizophrenia

Нарушения внимания относятся к наиболее устойчивым проявлениям когнитивного дефицита при шизофрении. Метод слуховых вызванных потенциалов (ВП), получаемых в стандартной парадигме «odd-ball», широко применяется в психофизиологических исследованиях процессов внимания. Негативный компонент ВП с латентностью около 100 мс (N100) позволяет количественно оценивать функциональную активность коры мозга на ранних этапах обработки информации. Амплитуда N100 отражает, прежде всего, физические параметры стимула; вместе с тем показаны модулирующие влияния таких факторов, как внимание и *arousal* [4]. N100 генерируется в распределенной нейронной сети коры мозга, включающей отделы височной, префронтальной (ПФК) и моторной коры [4].

У больных шизофренией в большинстве работ наблюдается снижение амплитуды N100. В исследованиях с участием родственников больных показано влияние наследственных факторов [1, 4], что позволило высказать предположение о связи снижения амплитуды N100 с генетической предрасположенностью к шизофрении.

Как полагают, важная роль в генезе нарушений внимания при шизофрении принадлежит дофаминэргической нейротрансмиссии в пре-

фронтальной коре (ПФК) [3]. Фермент катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), метаболизирующий катехоламины, является одним из ключевых звеньев регуляции уровня дофамина (ДА) в ПФК. Полиморфизм Val158Met гена КОМТ оказывает влияние на активность фермента таким образом, что у «валинового» варианта активность КОМТ в 2-4 раза выше, чем у «метионинового» [2], и это обуславливает более низкое содержание ДА у носителей аллеля Val. Изучение эффектов полиморфизма Val158Met гена КОМТ на параметры N100 является актуальным для изучения центральных механизмов ранних этапов внимания в норме и при шизофрении и выявления маркеров риска заболевания. Задачей настоящего исследования явилось изучение эффектов полиморфизма Val158Met в отношении амплитуды N100 и особенностей выполнения теста «oddball» в норме и при шизофрении.

ЦЕЛЬ: Задачей исследования явилось изучение характеристик N100, а также особенностей выполнения теста «oddball» у здоровых испытуемых и больных шизофренией с разными вариантами генотипа КОМТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В анализ вошли данные 95 испытуемых-правшей мужского пола, из которых 47 психически здоровых лиц состави-

ли группу нормы, а 48 больных — группу шизофрении (рубрика F20 по МКБ-10). Выделение ДНК из образцов слюны и определение полиморфизма rs4680 гена КОМТ проводилось с использованием соответствующих наборов фирмы «Литех» (Россия). ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе Neuroscan (Compumedics USA) от 19 отведений, монополярно. Регистрация слуховых ВП проводилась в стандартной 2-стимульной парадигме “oddball”. Качество выполнения теста оценивали по времени реакции (ВР) правильных ответов и проценту ошибок, которые делили на пропуски и задержанные ответы (с латентностью более 600 мс). Пик N100 идентифицировали как максимальное негативное отклонение в интервале от 60 до 140 мс после стимула. Анализировали амплитуду N100 при усреднении ВП от целевого и стандартного стимулов в лобных (Fz, F3, F4) и центральных (Cz, C3, C4) отведениях. Анализ данных включал дисперсионный анализ ANOVA и сравнение средних (t-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По вариантам генотипа Val158Met гена КОМТ здоровые испытуемые распределились следующим образом: Met/Met — 14 чел. (29.8%), Val/Met — 20 чел. (42.5%), Val/Val — 13 чел. (27.7%), больные шизофренией — 12 чел. (25.0%), 26 чел. (54.2%) и 10 чел. (20.8%), соответственно.

Сравнение групп нормы и шизофрении без учета фактора генотипа показало выраженное снижение амплитуды N100 у больных шизофренией (“Диагноз”, $p < 0.001$), что подтверждает результаты исследований, проводившихся ранее. Наряду с этим, качество выполнения теста “oddball” в группе больных было существенно ниже, чем у здоровых лиц — увеличено общее количество ошибок ($p = 0.012$), процент задержанных ответов ($p < 0.001$) и время реакции ($p = 0.047$).

Эффекты генотипа Val158Met гена КОМТ в группах здоровых и больных существенно различались.

Амплитуда N100. В группе нормы обнаружена значимость взаимодействия “Генотип*Стимул*Область*Латеральность” ($F(2,4,88) = 4.024$, $p = 0.005$), что свидетельствует о различиях между носителями разных генотипов по топографии N100, а также по амплитуде ответов на стандартный и целевой стимулы. Сравнение средних показало, что наиболее низкая амплитуда N100 регистрировалась у лиц с генотипом Met/Met, а наиболее высокая — с генотипом Val/Val (рис. 1А). Влияние фактора “Стимул” на амплитуду N100 найдено только в подгруппе с генотипом Met/Met (“Стимул*Область*Латеральность”, $F(2,26) = 4.418$, $p = 0.022$), что проявилось как увеличение амплитуды N100 на целевой стимул.

Анализ эффектов полиморфизма КОМТ, проведенный в группе больных шизофренией, выявил влияние взаимодействий “Генотип*Стимул*Область” ($F(1,2,45) = 3.786$, $p = 0.030$) и “Генотип*Стимул*Область*Латеральность” ($F(2,2,90) = 5.358$, $p = 0.001$). В группе больных минимальные значения амплитуды N100 получены у носителей генотипа Val/Val, а максимальные — у носителей генотипа Met/Met, при наиболее выраженных различиях в лобных отведениях (рис. 1А). Значимые эффекты фактора “Стимул” обнаружены в подгруппах больных шизофренией с генотипами Val/Met (“Стимул”: $F(1,25) = 14.078$, $p = 0.001$) и Met/Met ($F(1,9) = 7.834$, $p = 0.021$). Как и в группе нормы, амплитуда N100 возрастала в ответ на целевой стимул.

Показатели выполнения теста “oddball”. Анализ эффектов полиморфизма Val158Met показал, что подгруппы с разными вариантами генотипа отличались количеством задержанных ответов (Оз). При этом у психически здоровых лиц значимо повышенный процент Оз обнаружен в подгруппе с генотипом Met/Met ($7.38 \pm 3.69\%$) по сравнению с подгруппами Val/Val ($0.50 \pm 0.36\%$, $p = 0.019$), и Val/Met ($2.35 \pm 1.22\%$, $p = 0.056$). У больных шизофренией, напротив, наибольший процент ошибок этого

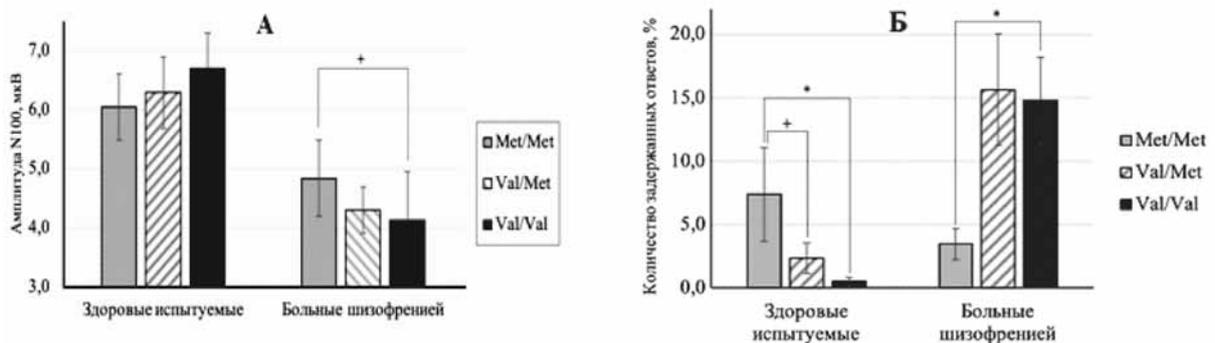


Рис. 1. Амплитуда потенциала N100 на стандартный стимул в отведении Fz (А) и количество задержанных ответов (Б) в норме и при шизофрении.

* — $p < 0.05$, + — $p < 0.1$ (при сравнении разных генотипов).

Fig. 1. N100 amplitude for Fz electrode, standard stimulus (A) and the number of delayed errors (B) in healthy subjects and schizophrenia patients.

* — $p < 0.05$, + — $p < 0.1$ (the comparison of different genotypes).

типа наблюдался у лиц с генотипом Val/Val (14.78 ± 3.40%), а наименьший — у лиц с генотипом Met/Met (3.47 ± 1.22%, $p=0.027$) (рис. 1Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование обнаружило различные эффекты полиморфизма Val158Met гена КОМТ в группах здоровых лиц и больных шизофренией. Повышение амплитуды N100 у носителей гомозиготы Val/Val в группе нормы по сравнению с другими генотипами может носить компенсаторный характер, тогда как значимое увеличение амплитуды N100 на целевой стимул, найденное у носителей гомозиготы Met/Met, свидетельствует о ранней идентификации значимого стимула и более эффективной ра-

боте системы внимания. В то же время, носители генотипа Val/Val допускали существенно меньше ошибок при выполнении теста “oddball”, что может быть связано с выбором разной стратегии выполнения теста носителями разных генотипов КОМТ.

В группе больных в условиях снижения дофаминэргической нейротрансмиссии в ПФК, обусловленной патологическим процессом, генотип Val/Val ассоциировался со снижением амплитуды N100 и низким качеством выполнения теста. Значимое повышение амплитуды N100 на целевой стимул было выявлено, напротив, у носителей аллеля Met.

Литература / References

1. Голимбет В.Е., Лебедева И.С., Гриценко И.К. и др. Связь полиморфизма генов серотонинэргической и дофаминэргической систем с вызванными потенциалами (компонент Р300) у больных шизофренией и их родственников. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005;105(10):35-41. [Golimbet VE, Lebedeva IS, Gritsenko IK et al. A study of some genes related to serotonergic and dopaminergic systems and auditory evoked-potentials (P300) in patients with schizophrenia and spectrum disorders and their first-degree relatives. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2005;105(10):35-41. (In Russ.)] pmid: 16281377.
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. Clark KL, Noudoost B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. Frontiers in Neural Circuits. 2014 Apr 8;8:33. doi: 10.3389/fncir.2014.00033.eCollection 2014.
4. Rosburg T, Boutros NN, Ford JM. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — a critical review. Psychiatry Research. 2008;161(3):259-274. doi: 10.1016/j.psychres.2008.03.017. Epub 2008.

Сведения об авторах

Федотова Анна Алексеевна — аспирант биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. E-mail: fedotova.brain@gmail.com

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