

Нестерович А.Н.¹, Обьедков В.Г.², Синявская М.Г.³, Голоенко И.М.³

¹ ГУ «РНПЦ психического здоровья»

² Кафедра психиатрии и медицинской психологии Белорусского Государственного
медицинского университета

³ Институт генетики и цитологии НАН РБ

МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК И ШИЗОФРЕНИЯ: ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ ДИМЕНСИЯМИ

В 2005 году экспертами ВОЗ регламентирована модель шизофрении, основанная на трехосевой размерной модели Лиддла [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.) [2]. Данный подход, подчеркивающий автономность симптоматических паттернов шизофрении, основывается на результатах факторного анализа¹, 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 современной психиатрии.

Согласно современным представлениям, продуктивная симптоматика при шизофрении связана с нарушением процессов обработки информации в головном мозге, что проявляется в нарушении взаимодействия лобных, височных и септогиппокампальных структур головного мозга; негативная симптоматика связана с нарушением зрительно-моторных процессов, в т.ч. памяти и исполнительских функций, что является следствием левополушарной префронтальной недостаточности и патологии нейрональных связей между лобной корой, таламусом и стриопаллидарной системой [3].

Особый интерес представляет собой относительно малоизученная дименсия дезорганизации, представленная в первую очередь специфическими расстройствами мышления (непоследовательность, разорванность), впервые описанными еще Крепелиным (1919) и отнесенные им к критериям «раннего слабоумия». Е. Блейлер относил «разрыхление ассоциаций» (ассоциативные нарушения) к основным и наиболее специфичным для шизофрении в его понимании «минус-симптомам», или «симптомам выпадения», наряду с амбивалентностью, аффективным безразличием и аутизмом

¹ Факторный анализ - статистический метод, позволяющий установить скрытые измерения (или факторы), лежащие в основе связей между большим количеством переменных (*прим. авторов*).

(«четыре А»). Именно разрыхление ассоциаций (т.е. смысловые соскальзывания, ответы по касательной и др.) ученый относил к «первичным» симптомам шизофрении, которые имеют элементарный характер, не поддаются психологическому объяснению и являются непосредственным следствием процессуальных (органических) изменений мозгового субстрата [3]. N. Andreasen различала формальные *негативные* расстройства мышления, проявляющиеся в затруднении речевой продукции, обеднении ее как по объему, так и по содержанию (алогия), а также формальные *позитивные* (недефицитарные) расстройства мышления, которые отражают малую информативность речи, вследствие того, что пациент «перескакивает» с одной темы на другую («соскальзывания»), дает косвенные или бессодержательные ответы на вопросы («ответы по касательной»), мышление становится паралогичным, разорванным; речь при этом носит скорее динамичный, чем апатичный характер и характеризуется излишней детализацией [2].

Пятифакторный анализ симптомов шизофрении психометрической шкалы PANSS, проведенный Lindenmayer J.P (1995) [4] объединил в фактор дезорганизации такие признаки как: «концептуальная дезорганизация», «нарушения абстрактного мышления», «манерность и поза», «нарушения внимания», «нарушения воли», «загруженность психическими переживаниями», «дезориентация». Самостоятельная значимость фактора дезорганизации была подтверждена и в других исследованиях, использовавших многомерный анализ симптомов шизофрении (Liddle P.F. 1987, Schroeder J. et al. 1995, Andreasen N.C. et al. 1995); в многочисленных исследованиях была подтверждена трехфакторная структура опросников SAPS/SANS, при этом к дименсии дезорганизации относили «позитивные формальные расстройства мышления» и «странное поведение», т.е. преимущественно гебефренную симптоматику (Andreasen N.C. et al. 1995, a, b; Arndt S. et al. 1995, Bilder B.M. et al. 1985, Addington J, Addington O, 1991, Brown K.W. White T. 1992, Van der Does A.J. et al. 1995, Schroeder J et al. 1995), Лиддль относил к дезорганизации также признак «неадекватный аффект» (Liddle P.F. 1987) [обзор 3].

Большинство исследований последних десятилетий указывают на то, что негативные симптомы шизофрении, так же как симптомы дезорганизации, в большей степени, чем бред и галлюцинации ассоциированы со структурными и функциональными аномалиями головного мозга, а также с когнитивными нарушениями [5]. Имеются данные о том, что негативная симптоматика часто ассоциирована с низким уровнем преморбидного функционирования пациента [6], она же считается предиктором долгосрочного исхода заболевания; в свою очередь позитивные симптомы сопряжены с большей степенью осознания пациентом имеющегося психического расстройства (инсайтом) [7, 8].

Биологические особенности различных симптоматических дименсий шизофрении могут проявляться не только на уровне эндофенотипов (т.е. «измеряемых» нейрофизиологических и нейроанатомических параметров), но и на уровне генотипа, а также *эпигенетических*² механизмов, координирующих «работу» генов путем регуляции их экспрессии. Экспрессия генов, как известно, включает процессы связывания РНК-полимеразы со специальным участком гена (промотором), транскрипции (синтез матричной мРНК), трансляции (синтез белка на рибосомах РНК), а также посттрансляционной модификации белка. Биологическим маркером экспрессии гена является уровень внутриклеточной мРНК. Варибельность паттернов генетической экспрессии клеток в организме представляет собой эпигенетический полиморфизм, а эпигенетические варианты генетических аллелей – эпиааллели. Система эпигенетического контроля организма представлена тремя основными механизмами - метилирование ДНК (наиболее стабильная и долговременная модификация), РНК-опосредованное «молчание» генов и посттрансляционная модификация гистоновых белков.

Метилирование – процесс присоединения метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотидов³ нити ДНК, «блокирующее» доступ данного участка к факторам транскрипции и препятствующее «считыванию» генетической информации. Все метилированные сайты генома условно объединяются в т.н. «метиломы», имеющие модульную структуру и содержащие своеобразный двухбуквенный «код» состоящий из метилированных и неметилированных CpG-динуклеотидов. 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 [10], 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 [11]. Не исключено, что такое своеобразное распределение аномальных паттернов метилирования ДНК при шизофрении зависит от генетически детерминированной экспрессии самих метилирующих ферментов: так, по данным Veldic M. в соавт. [12] при шизофрении

² В широком смысле к эпигенетическим механизмам (греч. *επί*-над, выше –генетический) относят любые факторы окружающей среды, опосредующие реализацию исходной генетической информации организма; в узком смысле термин используется преимущественно для описания молекулярных механизмов клеточной экспрессии (*прим. авторов*).

³ CpG-динуклеотиды (C-phosphate-G) – участки ДНК, в которых нуклеотид цитозин (C) расположен в линейной последовательности рядом с гуанином (G) (*прим. авторов*).

повышена экспрессия метилтрансферазы DNMT1 в ГАМКергических интернейронах коры (1,2,4 слои), гиппокампа, базальных ганглиев. Известно, что прием высоких доз метионина и продукта его превращения SAM (S-adenosyl-L-methionine) приводит к усилению психотических симптомов у больных шизофренией и вызывает аналогичные поведенческие, нейрофизиологические и эпигенетические аномалии у лабораторных мышей (в частности, в ГАМКергических нейронах ЦНС); отмечено повышение у больных шизофренией уровня метионина в цереброспинальной жидкости, а также его предшественников (гомоцистеина) в крови и ткани головного мозга [см. обзор 13].

Ген MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase), расположенный на коротком плече первой хромосомы (1p36.3) кодирует одноименный ключевой фермент однокарбонового цикла (рис.1), в котором синтезируется метионин, и при этом является одним из наиболее надежных генов-кандидатов шизофрении базы данных «SZGene database» [14]. Наиболее изученный его полиморфизм - rs1801133 (C677T) – замена цитозина (C) на тимидин (T) в позиции 677, приводящая к замене аминокислоты аланин на валин (Ala222Val) в каталитическом регионе белкового продукта гена. Показано, что энзиматическая активность фермента MTHFR у гетерозигот C/T снижена до 65%, а у гомозигот T/T - до 30% от нормального уровня [15]. Распространенность генотипа TT среди представителей европеоидной расы составляет около 10% [16], в том числе, среди популяции русских - 13% (распространенность аллеля T - 32%) [15]. Имеются данные о том, что генотип TT гена MTHFR сопряжен с более чем двухкратным повышением уровня гомоцистеина в крови, по сравнению с гомозиготами по аллелю C [17]. Этот факт традиционно интерпретируется в ключе нейротоксической теории патогенеза шизофрении, поскольку гомоцистеин проявил нейротоксичность в исследованиях *in vitro*, а сама гипергомоцистеинемия, способную вызывать шизофреноподобные психозы [18] относят к самостоятельным факторам риска шизофрении. Тем не менее, «в тени» остается другой, немаловажный аспект подобной генетической вариабельности – изменение статуса метилирования организма, который до сих пор не анализировался в контексте многомерной модели шизофрении и возможной связи с мало изученной дименсией дезорганизации.

Известна ассоциация аллеля риска T гена MTHFR (C677T) с негативными симптомами шизофрении [19, 20], нарушением исполнительских функций, в частности, с большим количеством персерверативных ошибок в Wisconsin Card sorting test [21]; кроме того, со сниженной функциональной активностью дорсолатеральной префронтальной коры в процессе выполнения заданий на рабочую память (по результатам функциональной магнитно-резонансной томографии, фМРТ) [22]. Подобный эффект, по

некоторым данным, опосредован эпистатическим взаимодействием с геном COMT (rs4680, 158 Val-->Met) (с вариантом Val, детерминирующим ускоренную деградацию дофамина в префронтальной коре) [20].

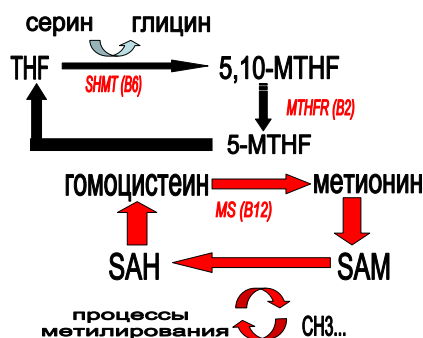


Рис.1. Однокарбонный цикл. В6-зависимая серин-гидроксиметилтрансфераза (SHMT) катализирует превращение серина в глицин. При этом тетрагидрофолат (ТНФ) превращается в 5,10-МТНФ (5,10-метилтетрагидрофолат). Последний с помощью В2-зависимой метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) превращается в 5-МТНФ (5-метилтетрагидрофолат) – донор метильной группы для реметилирования 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 MTHFR (C677T) и тремя классическими дименсиями шизофрении (психотизм, дезорганизация, негативные симптомы).

Материалы и методы

Дизайн исследования – поперечное, сравнительное, «случай-контроль» (в качестве групп сравнения выступали генетически разнородные группы пациентов). Выборка формировалась методом направленного отбора, критериями включения в исследование являлись: диагноз «шизофрения», установленный в соответствии с критериями МКБ-10; отсутствие сопутствующих психиатрических или неврологических заболеваний, отсутствие явных проявлений экстрапирамидной симптоматики (паркинсонизм, гиперкинезы, акатизия и др.). Преимущественно обследовались пациенты, длительно страдающие шизофренией, приближающиеся к периоду «клинического исхода», который, по данным международных исследований наступает через 12-15 лет после первичного психотического эпизода [23].

Всего обследовано 75 пациентов (36 мужчин и 39 женщин), страдающих шизофренией и давших информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст больных составил $43,6 \pm 12$ лет, средняя длительность заболевания составила $17,9 \pm 10,9$ лет; средний возраст начала заболевания – $25,6 \pm 9$ лет; в среднем пациенты госпитализировались в психиатрический стационар $10,72 \pm 8,4$ раз.

Оценка симптомов шизофрении производилась с помощью шкалы для оценки негативных симптомов (SANS, the Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и шкалы для оценки позитивных симптомов (SAPS, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms). 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. Симптом «нарушение внимания» оценивался отдельно с помощью нейрокогнитивных тестов, его балл не учитывался при статистических расчетах.

Каждый из 48 признаков заболевания оценивался по 6-бальной шкале (от 0 до 5 баллов): 0 – отсутствие признака, 1 – сомнительная патология, 2 – легкая степень, 3 – средняя степень, 4 – значительная выраженность, 5 – тяжелая степень нарушения. Каждый из восьми симптомов шизофрении оценивался с помощью общего суммарного балла (сумма оценок всех входящих в симптом признаков), а также глобальной оценки (обобщенная оценка симптома на основании общего клинического впечатления). Складывая суммарные баллы симптомов шизофрении, получали общий суммарный балл симптоматических дименсий (психотизм – «галлюцинации» + «бред», дезорганизация – «формальные расстройства мышления» + «странное поведение», негативные симптомы – «аффективное уплощение» + «алигия» + «апатия-абулия» + «ангедония-асоциальность»).

Пациенты были обследованы клинически в период очередного манифестного эпизода шизофрении («обострения») после стабилизации психического состояния, главным критерием которой являлась относительная редукция симптоматики, препятствующей продуктивному контакту с пациентом и оценке особенностей его мышления и речи (интенсивные галлюцинации, психомоторное возбуждение, выраженная тревога, мутизм и др.) – таким образом, более «яркие» проявления заболевания не «перекрывали» остальные симптомы. Поскольку, согласно рекомендациям по использованию шкал SAPS и SANS, оценка симптоматики должна производиться за весь *месяц* предшествующий моменту тестирования [3], различные проявления шизофрении оценивались за различные периоды времени: так, формальные расстройства мышления, аффективное уплощение и алогия оценивались на момент интервью; апатия-абулия, ангедония-асоциальность и странное поведение оценивались с учетом анамнестических данных (ретроспективно) (со слов пациента и его родственников, из медицинской документации) – например, такие проявления заболевания, как необычная манера одеваться, склонности к делинквентному поведению, частая смена мест работы, отсутствие социальных контактов или бытовая беспомощность, могут быть объективно

оценены именно «в длиннике» заболевания, с учетом информации от ближайшего окружения больного. Психотическая продукция оценивалась в «худшем» состоянии пациента – т.е по максимальным проявлениям на момент поступления пациента в клинику (из направления, данных первичного осмотра, со слов пациента и его родственников). Таким образом, основной задачей клинического обследования являлось отразить уникальную структуру конкретного манифестного эпизода шизофрении с характерными для него «цветущими» симптомами.

Дизайн исследования позволял частично «изолировать» клинические проявления заболевания от эффектов применяемых в стационаре нейролептиков – так, симптомы, оцениваемые ретроспективно (апатия-абулия, ангедония-асоциальность, бред и галлюцинации), носили «отпечаток» лишь *поддерживающей амбулаторной* терапии, которая либо не проводилась вовсе (пациент не принимал дома медикаменты), либо характеризовалась нерегулярным приемом нейролептиков в низкоэффективных дозах. «Мишенью» текущей терапии препаратами в условиях стационара являлись формальные расстройства мышления, симптомы аффективного уплощения и алогии, оцениваемые на момент интервью, однако, согласно данным Европейской организации по оценке лекарственных средств (ЕАЕМР, 1997), терапевтическое действие антипсихотиков на негативную симптоматику проявляется не ранее чем через 6-8 недель [3], соответственно, указанные проявления заболевания могли быть искажены лишь за счет побочных эффектов нейролептиков, проявившихся, к тому же, достаточно быстро, однако из исследования исключались лица с явными проявлениями экстрапирамидной симптоматики.

Полиморфизм гена MTHFR (локус С677Т) определялся в лаборатории нехромосомной наследственности института генетики и цитологии НАН РБ путем полимеразной цепной реакции. В зависимости от генотипа каждый из пациентов был отнесен к группе гомозигот С\С, либо к группе «носителей» аллеля Т (гетерозиготы С\Т и гомозиготы Т\Т). В генетически разнородных группах сравнивались средние баллы 48 признаков шизофрении, суммарные и глобальные баллы восьми симптомов заболевания, а также общий суммарный балл трех психопатологических дименсий. Кроме того, с помощью кластерного анализа в исследуемой выборке выделены три клинически разнородные группы пациентов, имеющие различный «профиль» симптомов шизофрении; распределение пациентов по группам также сопоставлялось с генотипом по исследуемому локусу MTHFR. Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью программы SPSS16.0 (непараметрический тест сравнения средних величин Манна-Уитни, коэффициент Пирсона, кластерный анализ).

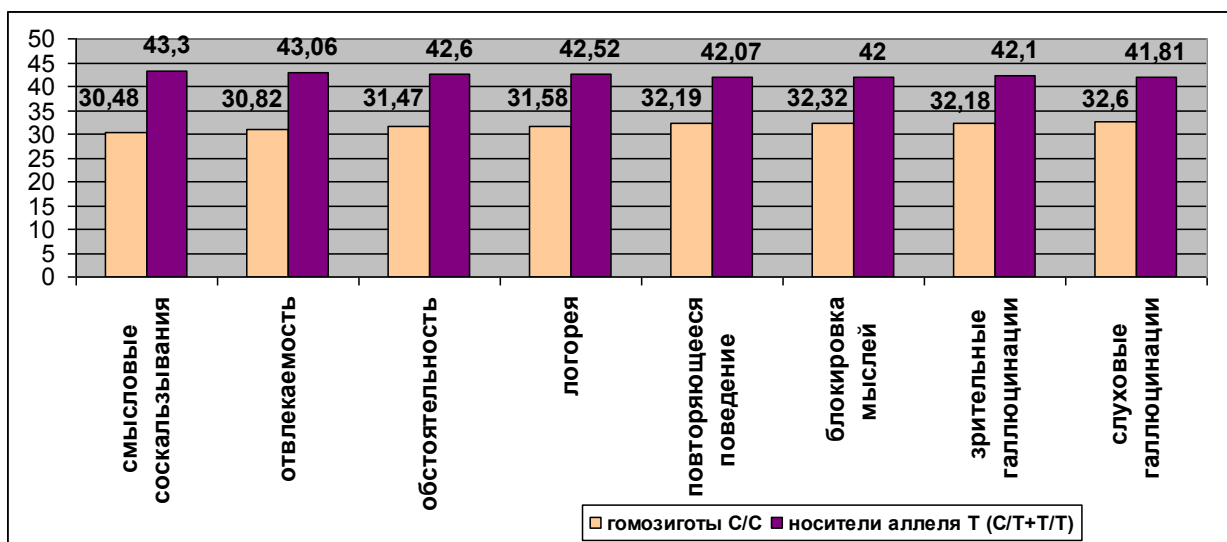
Результаты

Средние суммарные баллы симптомов шизофрении в исследуемой выборке оказались следующими: галлюцинации (6 признаков) – 9,4 балла; бред (12 признаков) – 16,07 баллов; странное поведение (4 признака) – 6,63 балла; позитивные формальные расстройства мышления (8 признаков) – 9,71 баллов; аффективное уплощение (7 признаков) – 12,71 баллов; алогия (4 признака) – 5,68 баллов; абулия-апатия (3 признака) – 7,16 баллов; ангедония-асоциальность (4 признака) – 10,3 баллов. Общий *средний балл* *дименсии* психотизма составил 24,5 балла; дезорганизации – 16,3 баллов; негативных симптомов – 35,6 баллов. Средняя *глобальная* оценка симптомов шизофрении в выборке составила: галлюцинации – 3,03 балла; бред – 3,21 балла; странное поведение – 3,04 балла; позитивные формальные расстройства мышления – 2,48 балла; аффективное уплощение – 2,96 балла; алогия – 2,36 балла; апатия-абулия – 3,13 балла; ангедония-асоциальность – 3,33 балла.

Результаты генотипирования по локусу С677Т гена МТНFR оказались следующими: гомозиготы С/С – 31 человек (41,3%), гетерозиготы С/Т – 41 человек (54,7%), гомозиготы Т/Т – 3 человека (4%). «Носители» аллеля Т (С/Т + Т/Т) вместе составили 44 человека (58,7%).

Непараметрический тест Манна-Уитни позволил обнаружить статистически значимые клинические различия между генетически разнородными группами пациентов: так в группе носителей аллеля Т по локусу С677Т, в отличие от гомозигот С/С оказались более выражены такие признаки шизофрении как: смысловые соскальзывания (Mann-Whitney $U= 449,000$, $p<0,01$), отвлекаемость (Mann-Whitney $U= 459,500$, $p<0,01$), обстоятельность (Mann-Whitney $U= 479,500$, $p<0,02$), речевой напор (Mann-Whitney $U= 483,000$, $p<0,02$), повторяющееся поведение (Mann-Whitney $U= 502,000$, $p<0,05$), а также «блокировка» мыслей (Mann-Whitney $U= 506,000$, $p<0,05$), слуховые и зрительные галлюцинации (Mann-Whitney $U= 501,500$, $p<0,05$) (см. рис.2).

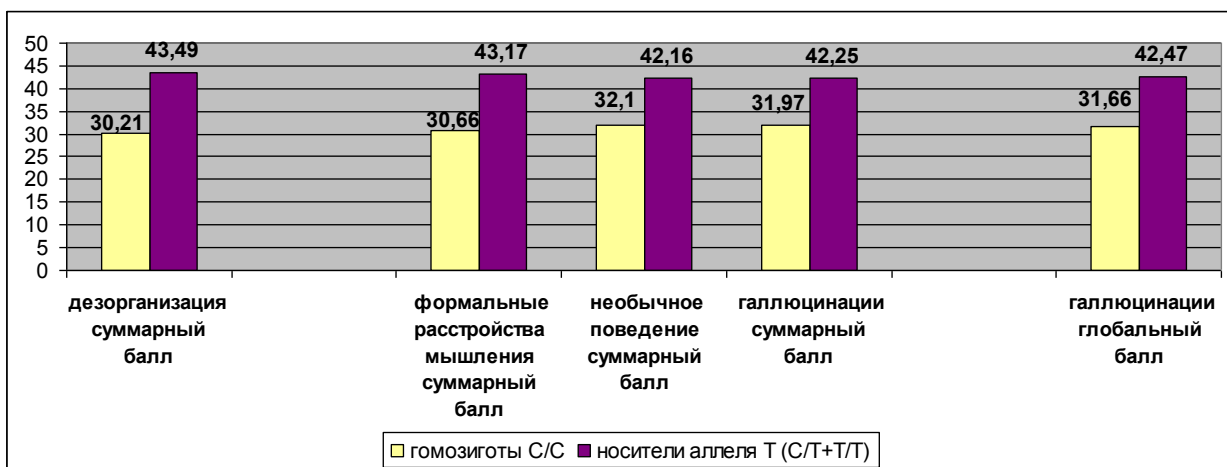
Рис.2 Выраженность признаков шизофрении (mean rank) в генетически гетерогенных группах пациентов.



При сравнении среднего суммарного балла клинических *дименсий* шизофрении, оказалось, что носители аллеля T по локусу C677T гена MTHFR имеют достоверно большую выраженность дименсии дезорганизации, по сравнению с гомозиготами C/C (Mann-Whitney U= 440,500, $p < 0,01$). Кроме того, у этой группы пациентов более выражен средний суммарный балл таких *симптомов* шизофрении, как: формальные расстройства мышления (Mann-Whitney U= 454,500, $p < 0,02$), необычное поведение (Mann-Whitney U= 499,000, $p < 0,05$) и галлюцинации (Mann-Whitney U= 495,000, $p < 0,05$) (см. рис.3).

При изучении среднего *глобального* балла восьми симптомов шизофрении оказалось, что в группе носителей аллеля T достоверно преобладал лишь симптом галлюцинаций (Mann-Whitney U= 485,500, $p < 0,05$, mean rank 42,47 vs.31,66)

Рис.3. Выраженность дименсии дезорганизации (суммарный балл) и симптомов шизофрении (суммарный, глобальный баллы) в генетически гетерогенных группах пациентов (mean rank).



При проведении кластерного анализа⁴ (метод К-средних) в качестве переменных для кластеризации использовались общие глобальные баллы восьми симптомов шизофрении. Выделено три группы пациентов с различными симптоматическим профилем, для описания статистически значимых различий в которых использовались непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий углового преобразования Фишера. К первой кластерной группе отнесено 20 человек (26,7%), которые, в отличие от остальных пациентов, характеризовались достоверно более высокими значениями негативных симптомов шизофрении ($p < 0,01$) (аффективное уплощение, алогия, апатия-абулия, ангедония-асоциальность). Вторая группа пациентов, также включавшая 20 человек (26,7%), характеризовалась слабой выраженностью практически всех симптомов заболевания (см. таб. 1). Третья группа пациентов (35 человек, 46,7%) имела достоверно более выраженные, чем в других группах симптомы галлюцинаций, бреда, странного поведения и формальных расстройств мышления ($p < 0,01$). Как видно, первая и третья группа пациентов являлись клинически противоположными по отношению друг к другу.

Таб.1 - Средние глобальные баллы симптомов шизофрении (SAPS/SANS) в трех кластерных группах пациентов.

| Средние глобальные баллы Группы пациентов | Галлюцинации | Бред | Странное поведение | Формальные расстройства мышления | Аффективное уплощение | алогия | Апатия-абулия | Ангедония-асоциальность |
|--|--------------|------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------|------------|---------------|-------------------------|
| 1 | 2,1 | 1,8 | 2,5 | 1,9 | 3,7 | 3,7 | 4,1 | 4,2 |
| 2 | 1,6 | 3,3 | 2,8 | 2,2 | 2,2 | 1,4 | 1,8 | 2,6 |
| 3 | 4,4 | 4,0 | 3,5 | 3,0 | 3,0 | 2,2 | 3,3 | 3,3 |

При построении таблицы сопряженности, в которой учитывалось распределение пациентов по кластерным группам и соответствующие генотипы, подтвердилась достоверная взаимосвязь между носительством аллеля T по исследуемому локусу MTHFR и принадлежностью к 3 группе с выраженной продуктивной симптоматикой шизофрении, наряду с дезорганизацией мышления и поведения (Хи-квадрат Пирсона=10,314, $p < 0,01$). (см. таб.2).

Таб.2 - Таблица сопряженности: пациенты трех кластерных групп и их генотипы по локусу C677T гена MTHFR

⁴ Кластерный анализ (кластеризация К-средними) – статистический метод, позволяющий разбить множество объектов на заданное число кластеров (групп) на основании меры сходства с количественными переменными. Разбиение на группы происходит таким образом, что средние значения переменных для кластеров максимально различаются между собой. (прим. авторов).

| Кластеры Генотип | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| C/C | 8 пациентов (25,8%) | 14 пациентов (45,2%) | 9 пациентов (29,0%) |
| Носители аллеля T (C/T + T/T) | 12 пациентов (27,3%) | 6 пациентов (13,6%) | 26 пациентов (59,1%) |

Обсуждение

Клиническая гетерогенность шизофрении, обнаруживаемая на уровне статистически достоверных межгрупповых различий в пределах одной выборки проявляет взаимосвязь с генетическим полиморфизмом, однако специфика выделенных по данному признаку симптоматических паттернов зависит от способа обобщенной оценки элементарных признаков заболевания. Так, феномен «дезорганизации» обнаруживал статистически достоверную зависимость от генотипа MTHFR на уровне отдельных признаков шизофрении (4 признака из 8), суммарных баллов симптомов (2 симптома из 2) и суммарного балла дименсий; из проявлений «психотизма» подобную взаимосвязь обнаружили лишь слуховые и зрительные галлюцинации - на уровне отдельных признаков шизофрении (2 признака из 18), суммарных и глобальных баллов симптомов (1 симптом из 2), но не на уровне дименсии в целом. Это свидетельствует о том, что дезорганизация мышления и поведения при шизофрении в большей степени детерминированы генотипом MTHFR, чем остальные симптомы, не смотря на то, что, вероятно, имеют общие патогенетические механизмы со зрительными и слуховыми галлюцинациями.

Низкая активность метилентетрагидрофолатредуктазы может оказаться ключевым фактором на определенном этапе патогенеза шизофрении, определяя каскад последовательных событий в головном мозге, направляемых системой эпигенетического контроля. Генетически детерминированное снижение синтеза метионина в однокарбовоном цикле закономерно приводит к недостатку глобального метилирования ДНК [24], что может отражаться на распределении паттернов метилирования ДНК в головном мозге, нарушая функциональное равновесие генов различных нейротрансмиттерных систем, а также приводить к неконтролируемой экспрессии отдельных функционально значимых генов, в особенности тех из них, промоторы которых были изначально гипометилированы (например гена COMT при шизофрении). Так, глобальное гипометилирование ДНК может иметь следствием значительное повышение экспрессии гена COMT и ускоренную деградацию дофамина в префронтальной коре (как и в случае энзиматически «активного» варианта COMT Val158). Снижение дофамина в префронтальной коре в свою очередь может обуславливать нарушения процессов

филтратии и обработки информации, когнитивные дисфункции - подобные аномалии привычно трактуются в контексте негативных симптомов шизофрении, однако полученные данные демонстрируют возможную их вовлеченность в развитие специфических расстройств мышления и поведения, а также галлюцинаций. Не исключено, что связь между аллелем Т и симптомами дезорганизации шизофрении опосредована и другими паттернами аномально повышенной экспрессии генов (факторов нейротрансмиссии в моторных нейрональных сетях головного мозга, ингибиторных систем в других отделах ЦНС).

Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы: 1. Дименсия дезорганизации при шизофрении имеет автономные биологические детерминанты. 2. «Аллель риска» Т (С677Т) гена МТНFR может детерминировать специфические нарушения мышления и поведения при шизофрении, а также галлюцинаторный синдром. 3. Гипометилирование генома при шизофрении может обуславливать специфические изменения клеточной экспрессии в аномально метилированных участках ЦНС и определять клинику заболевания.

Литература

1. Liddle, P.F. The symptoms of chronic schizophrenia. A reexamination of the positive-negative dichotomy // P.F. Liddle // Br. J. Psychiatry. – 1987. - Vol.151 (5). - P. 145-151
2. Andreasen, N.C. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus / N.C Andreasen [et al.] // Am J Psychiatry. - 2005. – Vol.162. – P. 441- 449
3. Мосолов, С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С.Н. Мосолов // 2001. – М.. 238с.
4. Lindenmayer, J. Five factor model of schizophrenia: Replication across samples / J. Lindenmayer [et al.] // Schizophr. Res. – 1995. – Vol.14. – P.229-234
5. O’Leary, D. Cognitive correlated of the negative, disorganized an psychotic symptom dimensions in schizophrenia / D.S. O’Leary [et al.] // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical neurosciences. - 2000. – Vol.21 (1). - P.4
6. Beng-Choon, Ho. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: Predictive value of symptom... // Ho Beng-Choon [et al.] // The American Journal of Psychiatry. – 1998. – Vol.155. – P.9

7. Stanley, H. Relationship between insight, cognitive function, social function and symptomatology in schizophrenia The West London first episode study / H. Stanley [et al.] // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2006. – Vol.256. – P.356–363
8. Nakano, H. Symptomatological and cognitive predictors of insight in chronic schizophrenia / H. Nakano [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2004. – Vol.127. – P.65–72
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. Sargent, III et al. Tracer kinetic evidence for abnormal methyl metabolism in schizophrenia/ III.Sargent [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 1992. – Vol.32. – P. 1078–1090.
11. Abdolmaleky, H. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder /H. Abdolmaleky [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2006. – Vol.15. - -P.3132-3145
12. Veldic, M et al.: DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains / M. Veldic [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2004. – Vol.101. – P. 348–353.
13. Нестерович, А.Н. Эпигенетические аспекты этиопатогенеза шизофрении / А.Н. Нестерович // *Медицинские новости.* – 2012. - №10. – С.16-22
14. Allen, N.C. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database / N.C Allen [et al.] // *Nature Genetics.* – 2008. – Vol.40(7). – P.827–834.
15. Trifonova, E.A. Genetic Diversity and the Structure of Linkage Disequilibrium in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Locus / E.A. Trifonova [et al.] // *Russian Journal of Genetics.* - 2008. - Vol. 44 (10) - P.1224–1232.
16. Roffman, J.L. MTHFR 677C>T effects on anterior cingulate structure and function during response monitoring in schizophrenia: a preliminary study / J.L. Roffman [et al.] // *Brain Imaging and Behavior.* – 2011. – Vol.5. – p.65–75
17. Morita, H. Genetic Polymorphism of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) as a Risk Factor for Coronary Artery Disease / H. Morita [et al.] // *Circulation.* -1997. - Vol. 95. - P. 2032–2036.
18. Bonig, H. Psychotic symptoms in severe MTHFR deficiency and their successful treatment with betaine / H. Bonig [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2003. – Vol.162. – P. 200–201
19. 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.

20. Roffman, J. Interactive effects of COMT Val108/158Met and MTHFR C677T on executive function in schizophrenia / J. Roffman [et al.] // American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics. - 2008. - Vol. 147B(6). - P. 990–995.
21. Roffman, J. Effects of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism on executive function in schizophrenia / J. Roffman [et al.] // Schizophrenia Research. - 2007. - Vol.92(1–3). - P.181–188.
22. Roffman, J. MTHFR 677C->T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158Val->Met. / J. Roffman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2008. - Vol. 105(45). - P. 17573–17578.
23. Hopper, K., Harrison, G., Janca, A., Sartorius, N. Recovery from schizophrenia. An international perspective / K. Hopper, G. Harrison, A. Janca, N. Sartorius // A report from the WHO collaborative project, the international study of schizophrenia. Oxford University press. - 2007. - 370p.
24. Applebaum, J. et al. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients / J. Applebaum [et al.] // J. Psychiatr. Res. - 2004. - Vol. 38(4). - P. 413–416