

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, МОДУЛИРУЮЩИХ АКТИВНОСТЬ ДОФАМИНА, НА ОБРАБОТКУ СЛУХОВОЙ ИНФОРМАЦИИ ГОЛОВНЫМ МОЗГОМ (ПАРАДИГМА P300)

© 2009 г. И. С. Лебедева, Г. И. Коровайцева, Т. В. Лежейко, В. Г. Каледа, Л. И. Абрамова, А. Н. Бархатова, В. Е. Голимбет

Научный Центр психического здоровья РАМН, Москва

Поступила в редакцию 04.04.2008 г.

Исследовали влияние полиморфизма гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT) на параметры компонентов слуховых вызванных потенциалов (ВП), зарегистрированных в условиях избирательного внимания у психически здоровых родственников больных эндогенными психозами. Были выявлены меньшие латентные периоды (ЛП) N100 ВП на незначимый стимул, меньшие N100 ВП на значимый стимул, меньшие ЛП N200 и большая амплитуда P300 у испытуемых с генотипом *Met/Met* (т.е. с большей активностью дофамина), а также большие ЛП P200 у носителей генотипа *Val/Val*. Влияния полиморфизма гена *COMT* на параметры негативности рассогласования (*MMN*) выявлено не было.

В последние десятилетия началось активное исследование молекулярно-генетических основ когнитивных функций головного мозга, и здесь одним из распространенных подходов стал поиск ассоциаций между отдельными количественными характеристиками (психологическими, нейрофизиологическими, структурными, биохимическими и т.д.), связанными с процессами внимания, мышления, памяти, и полиморфизмом различных генов.

К числу наиболее часто изучаемых показателей относятся полиморфные варианты гена фермента катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), который участвует в деградации дофамина. В подавляющем числе исследований для анализа используется однонуклеотидный полиморфизм, вызывающий замещение аминокислот (валин – метионин) (*Val158Met*) и приводящий к трехкратному изменению активности фермента, которая выше у носителей аллеля *Val*. Особый интерес исследователей, однако, вызван тем, что “действие” гена имеет определенную топографическую локализацию, а именно, модуляция концентрации дофамина наблюдается преимущественно в префронтальной коре (обзор [1]).

В целом ряде работ были получены данные о связи генотипа *Met/Met* (характеризующегося низкой активностью фермента, т.е. более высокой активностью дофамина) с лучшим выполнением когнитивных проб [2–4], в том числе и задач на рабочую память [5, 6], в то время как генотип *Val/Val* ассоциировался с большим числом ошибок во время выполнения задач на функционирование префронтальной коры [7].

В настоящем исследовании для объективной оценки когнитивных функций применялся метод регистрации слуховых вызванных потенциалов

(ВП) в парадигме *oddball*, который дает возможность оценить процессы обработки слуховой информации на отдельных, психофизиологически детерминированных этапах [8,9]. Работы, анализирующие влияние полиморфных вариантов *COMT* на параметры слуховых ВП, известны в литературе. Так, Тцай с соавт. [10] показали, что у носителей генотипа *Met/Met* среднее значение латентности P300 было ниже, чем у женщин с генотипом *Val/Val*. В другой работе [11] авторы отметили, что амплитуда P300 во фронтальной области была выше при наличии генотипа *Met/Met* по сравнению с генотипами, включающими аллель *Val*. В наших более ранних исследованиях [12,13] также была выявлена большая амплитуда волны P300 у носителей генотипа *Met/Met* в выборке непораженных родственников первой степени родства психически больных людей. С другой стороны, есть и негативные данные – проведенный мета-анализ ряда статей не выявил достоверной ассоциации между волной P300 и данным полиморфизмом *COMT* [14].

Следует сказать, однако, что во всех доступных работах и в наших более ранних исследованиях рассматривалась только волна P300, как наиболее связанная с процессами избирательного внимания и поддержания рабочей памяти, между тем как другие компоненты слуховых ВП, также ассоциируемые с когнитивными функциями, остались вне поля зрения. В соответствии с упомянутыми выше литературными данными о том, что носители аллеля *Met* по сравнению с носителями аллеля *Val* более эффективно выполняют когнитивные тесты, логично предположить, что у них будут регистрироваться “лучшие” показате-

Таблица 1. Демографические характеристики и результаты сравнения подгрупп с различными полиморфными вариантами гена *COMT*

Показатели	ГЕНОТИПЫ			Результаты межгруппового сравнения
	<i>Val/Val</i> (N = 16)	<i>Val/Met</i> (N = 28)	<i>Met/Met</i> (N = 10)	
Пол	8 ж, 8 м	12 ж, 16 м	7 ж, 3 м	$\chi^2 = 2.1, p = 0.3$
Средний возраст, лет	40.9 ± 14.0	44.8 ± 13.0	44.7 ± 7.9	$F = 0.5, p = 0.6$

Примечание: N – число испытуемых, ж – женщины, м – мужчины.

ли (меньшие латентные периоды (ЛП) и более высокие амплитуды) различных компонентов слуховых ВП, зарегистрированных в парадигме избирательного внимания. Чтобы проверить это предположение, была поставлена задача анализа взаимосвязей между полиморфными вариантами гена *COMT* и особенностями обработки слуховой информации (по данным всех компонентов слуховых ВП в парадигме *oddball*).

МЕТОДИКА

Учитывая известное из литературы влияние факторов пола и возраста на параметры слуховых ВП, из выборки психически здоровых людей (родственников первой степени родства больных с различными видами эндогенного психоза) были отобраны максимально сходные подгруппы с разными генотипами. Итоговая выборка включала 54 испытуемых, в том числе 27 мужчин и 27 женщин. Дополнительными критериями исключения были тяжелые соматические заболевания и соматические заболевания в стадии обострения, неврологические заболевания, сниженный слух, черепно-мозговые травмы в анамнезе с потерей сознания более 5 минут, леворукость или амбидекстрия.

Демографические характеристики выделенных подгрупп приведены в табл. 1.

Регистрация слуховых вызванных потенциалов проводилась в стандартной парадигме *oddball* с вероятностью предъявления целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.2 и нецелевого стимула (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.8. Испытуемые должны были реагировать только на целевые стимулы нажатием кнопки. Стимулы подавались бинаурально, с частотой раз в две секунды, межстимульный интервал варьировал в диапазоне 20%. ВП регистрировали на системе картирования Brain Atlas (Bio-logic, США) с on-line удалением артефактов (всего в итоговый анализ входило 30 целевых стимулов), эпоха анализа составляла 512 мс, включая 60 мс латентности и амплитуды волн N100 (ВП на незначимый стимул) P200, N100 (ВП на значимый стимул), N200, P300, MMN в 10 отведениях

ЭЭГ (величины амплитуд корректировались относительно престаимпульного интервала).

Молекулярно-генетическое исследование предусматривало отбор венозной крови больных, выделение ДНК с применением очистки фенолом и хлороформом, и генотипирование с использованием полимеразной цепной реакции. Методики генотипирования и регистрации слуховых ВП подробнее описаны в работе [12].

Статистический анализ при сравнении подгрупп с разным генотипом по возрасту и параметрам ВП включал однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с post-hoc Бонферрони, сопоставление подгрупп по фактору пола проводилось с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа взаимосвязей между нейрофизиологическими характеристиками и полиморфизмом гена *COMT* не были обнаружены значимые межгрупповые различия для показателей волны MMN, в то время как в подгруппе носителей генотипа *Val/Val* по сравнению с носителями *Met/Met* наблюдали достоверно большие ЛП волны N100 ВП на незначимые стимулы ($F = 3.4, p = 0.04$, Post-hoc Бонферрони $p = 0.04$). Результаты анализа для остальных волн ВП приведены в табл. 2.

Рассматривая данные, полученные в настоящей работе, следует подчеркнуть, что исследования связи между полиморфизмом гена *COMT* и параметрами волн N100 на незначимые и значимые стимулы, волн P200 и N200 слуховых ВП в парадигме *oddball* проводились, насколько известно из доступной литературы, впервые.

Были выявлены меньшие ЛП N100 ВП на незначимый стимул, N100, N200 ВП на значимый стимул, и большая амплитуда P300 у испытуемых с генотипом *Met/Met*, а также большие ЛП P200 у носителей генотипа *Val/Val*

Учитывая связь волн слуховых ВП с различными этапами обработки слуховой информации [8,9,15], можно предположить, что генотип *Met/Met* определяет более быстрое протекание

Таблица 2. Средние и стандартные отклонения (в скобках) и результаты сравнения параметров волн слуховых вызванных потенциалов (ВП) в парадигме *oddball* в подгруппах испытуемых – носителей различных генотипов (полиморфизм *Val158Met* гена *COMT*)

Показатель ВП (отведение)	Генотип			Результаты статистического анализа
	<i>COMT</i> <i>Val/Val</i> <i>N = 16</i>	<i>COMT</i> <i>Val/Met</i> <i>N = 28</i>	<i>COMT</i> <i>Met/Met</i> <i>N = 10</i>	
<i>P200</i>				
ЛП T_3 , мс	251.6 (38.0)	226.6 (28.8)	227.4 (26.4)	$F = 3.4, p = 0.04$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Val</i> $p = 0.05$
ЛП C_4 , мс	251.9 (37.7)	223.5 (35.2)	227.0 (23.6)	$F = 3.5, p = 0.04$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Val</i> $p = 0.04$
ЛП P_z , мс	244.0 (31.7)	215.5 (32.4)	216.4 (33.7)	$F = 4.1, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Val</i> $p = 0.03$
<i>N100 ВП на целевые стимулы</i>				
ЛП C_z , мс	125.6 (13.2)	123.4 (18.2)	104.0 (16.4)	$F = 6.2, p = 0.004$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.006$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.008$
ЛП T_4 , мс	124.3 (17.1)	124.4 (21.9)	104.6 (13.2)	$F = 4.3, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.04$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.02$
ЛП P_3 , мс	125.5 (15.7)	122.4 (15.4)	107.0 (18.4)	$F = 4.5, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.02$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.04$
ЛП P_z , мс	124.1 (18.1)	119.9 (16.8)	105.2 (17.6)	$F = 3.9, p = 0.03$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.03$
ЛП P_4 , мс	123.9 (18.4)	120.4 (21.0)	101.8 (16.6)	$F = 4.4, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.02$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.004$
<i>N200*</i>				
ЛП C_3 , мс	234.8 (25.6)	252.6 (26.1)	209.2 (19.7)	$F = 6.5, p = 0.004$, Post-hoc Bonferroni <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.004$
ЛП C_z , мс	236.3(25.5)	248.1 (25.4)	203.2 (20.8)	$F = 6.7, p = 0.003$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.05$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.003$
ЛП T_4 , мс	228.8(33.5)	241.8 (22.7)	198.4 (37.6)	$F = 4.6, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.02$
ЛП P_3 , мс	230.6 (35.5)	243.4(33.0)	198.0 (16.0)	$F = 5.8, p = 0.006$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.005$
ЛП P_z , мс	231.1 (37.4)	239.3 (30.2)	194.8 (30.7)	$F = 5.3, p = 0.01$, Post-hoc Bonferroni <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.008$
ЛП P_4 , мс	237.4 (31.3)	238.7 (26.5)	204.9 (19.0)	$F = 4.4, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.04$, <i>Met/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.02$
<i>P300</i>				
амплитуда P_3 , мкВ	8.0 (4.4)	9.8 (5.2)	12.9 (3.8)	$F = 3.2, p = 0.05$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.04$
амплитуда P_z , мкВ	8.3 (5.0)	11.4 (5.5)	14.1 (3.7)	$F = 4.3, p = 0.02$, Post-hoc Bonferroni <i>Val/Val</i> vs <i>Met/Met</i> $p = 0.02$

Примечание. ЛП – латентный период, *N* – число испытуемых.

*У 6 испытуемых не выявлялся компонент *N200*, но образовавшиеся подгруппы (14 человек с генотипом *Val/Val*, 25 с генотипом *Val/Met*, 9 с генотипом *Met/Met*) не различались по полу и возрасту.

первичной обработки физических параметров, формирования следа памяти, классификации стимулов, отторгивания незначимой информации, а также большую активацию и/или синхронизацию активности нейронных популяций, связанных с процессами поддержания рабочей памяти, оценкой значимости стимула, Эти результаты согласо-

уются с данными о более сохранных нейрокогнитивных функциях и о “лучшем” функционировании ряда структур, включая гиппокамп и префронтальную кору, у людей с данным генотипом [1, 2, 4, 16, 17].

Для объяснения подобных взаимосвязей в литературе была выдвинута гипотеза о связи повы-

шенного уровня дофамина в префронтальной коре (ассоциированного с аллелем *Met* полиморфизма *COMT*) с усилением избирательной активации пирамидных нейронов и улучшением локального кортикального соотношения “сигнал – шум” [18]. Судя по результатам данного исследования, эти процессы оказывают влияние на все компоненты слуховых ВП за исключением негативности рассогласования. Отсутствие ассоциаций между *MMN* и полиморфизмом гена *COMT* было несколько неожиданным, учитывая данные литературы о том, что генераторы волны находятся как в височной, так и в префронтальной коре [19]. Тем не менее, согласно полученным данным, генерация *MMN* не связана с активностью дофамина в префронтальной коре (вследствие полиморфизма гена *COMT*), что соответствует и данным других авторов, полученным иными методами [20, 21].

В заключение, хотелось бы остановиться на некоторых методических вопросах. Построение и объем выборки настоящего исследования сходны с этими параметрами в аналогичных работах по поиску ассоциаций между нейрофизиологическими и молекулярно-генетическими показателями [10, 11, 14]. Между тем, интерпретируя данные этих работ, необходимо упомянуть, что, во-первых, активность дофамина в префронтальной коре может модулироваться и рядом других генов кроме гена *COMT* [22], а, во-вторых, объемы подгрупп с разными генотипами относительно невелики, то есть в обоих случаях имеется воздействие некоторых дополнительных факторов. Также следует подчеркнуть, что испытуемые в нашем исследовании были психически здоровыми, но имели генетическое отягощение по эндогенным психозам, а, согласно предположению некоторых авторов, эффект аллелей *Val* и *Met* на когнитивные функции может зависеть от генетического фона [23].

Таким образом, делая вывод об ассоциации генотипа *Met/Met* (и связанной с ним большей активности дофамина) с более быстрыми и более активными процессами обработки слуховой информации головным мозгом, следует все же оговорить необходимость подтверждения полученных данных на большей по объему выборке психически здоровых людей без генетического отягощения по психическим заболеваниям.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена *COMT* с особенностями обработки слуховой информации головным мозгом в условиях избирательного внимания.

2. Более высокая активность дофамина, определяемая генотипом *Met/Met*, связана с большей скоростью ментальных процессов, ассоциирую-

щихся с волнами *N100*, *P200*, *N200*, и большей активностью нейрональных популяций, вовлеченных в процессы, отражающиеся в волне *P300*.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского гуманитарного научного фонда (грант № 08-06-00084а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond // *Biol. Psychiatry*. 2006. V. 60. № 2. P. 141.
2. Egan M., Goldberg T., Kolachana B. et al. Effect of *COMT* Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia // *PNAS*. 2001. V. 98. № 12. P. 6917.
3. Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T. et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. V. 60. № 9. P. 889.
4. Starr J., Foxb H., Harrisc S. et al. *COMT* genotype and cognitive ability: A longitudinal aging study // *Neurosci. Lett*. 2007. V. 421. № 1. P. 57.
5. Malhotra A.K., Kestler L.J., Mazzanti C. A functional polymorphism in the *COMT* gene and performance on a test of prefrontal cognition // *Am. J. Psychiatry*. 2002. V. 159. № 4. P. 652.
6. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2001. V. 50. № 11. P. 825.
7. Caldu X., Vendrell P., Bartres-Faz D. et al. Impact of the *COMT* Val108/158 Met and *DAT* genotypes on prefrontal function in healthy subjects // *Neuroimage*. 2007. V. 37. № 4. P. 1437.
8. Boutros N., Nasrallah H., Leighty R. et al. Auditory evoked potentials, clinical vs research applications // *Psychiatry Res*. 1997. V. 69. P. 183.
9. Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: Наука, 1984. 135 с.
10. Tsai S.J., Yu Y.W., Chen T.J. et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females // *Neurosci. Lett*. 2003. V. 338. № 2. P. 123.
11. Gallinat J., Bajbouj M., Sander Th. et al. Association of the G1947A *COMT* (Val108/158Met) Gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing // *Biol. Psychiatry*. 2003. V. 54. № 1. P. 40.
12. Голимбет В.Е., Лебедева И.С., Гриценко И.К. и др. Связь полиморфизма генов серотонинергической и дофаминергической систем с вызванными потенциалами (компонент P300) у больных шизофренией и их родственников // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005. V. 105. № 10. С. 35.
13. Golimbet V., Gritsenko I., Alfimova M. et al. Association study of *COMT* gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives // *World. J. Biol. Psychiatry*. 2006. V. 7. № 4. P. 238.

14. *Bramon E., Dempster E., Frangou S. et al.* Is there an association between the *COMT* gene and P300 endophenotypes? // *Eur. Psychiatry*. 2006. V. 21. № 1. P. 70.
15. *Naatanen R., Picton T.* The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure // *Psychophysiology*. 1987. V. 24. № 4. P. 375.
16. *Bertolino A., Rubino V., Sambataro F. et al.* Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by *COMT* val158met genotype // *Biol. Psychiatry*. 2006. V. 60. № 11. P. 1250.
17. *Taylor W.D., Zuchner S., Payne M.E. et al.* The *COMT* Val158Met polymorphism and temporal lobe morphology in healthy adults // *Psychiatry Res*. 2007. V. 155. № 2. P. 173.
18. *Winterer G., Weinberger D.R.* Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia // *Trends Neuroscience*. 2004. V. 27. P. 683.
19. *Doeller C.F., Opitz B., Mecklinger A. et al.* Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence // *Neuroimage*. 2003. V. 20. № 2. P. 1270.
20. *Leung S., Croft R.J., Baldeweg T., Nathan P.J.* Acute dopamine D(1) and D(2) receptor stimulation does not modulate mismatch negativity (MMN) in healthy human subjects // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2007. V. 194. № 4. P. 443.
21. *Hansenne M., Pinto E., Scantamburlo G. et al.* Mismatch negativity is not correlated with neuroendocrine indicators of catecholaminergic activity in healthy subjects // *Hum Psychopharmacol*. 2003. V. 18. № 3. P. 201.
22. *Williams H., Owen M., O'Donovan M.* Is *COMT* a susceptibility gene for schizophrenia? // *Schizophrenia Bull*. 2007. V. 33. № 3. P. 635.
23. *McIntosh A., Baig B., Halla J. et al.* Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis // *Biol. Psychiatry*. 2007. V. 61. № 10. P. 1127.