

Ассоциации функционального варианта гена COMT rs4680 с когнитивными нарушениями при шизофрении: нарративный обзор

Association of the COMT Gene Polymorphism rs4680 with Cognitive Impairment in Schizophrenia: A Narrative Review

doi: 10.17816/CP15603

Обзор

Tatiana Maksimenko¹, Yana Zorkina^{1,2},
Olga Efimova³, Alisa Andriushchenko^{1,4},
George Kostyuk^{1,4,5}

¹ Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
Moscow, Russia

² V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry
and Narcology of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

³ Skolkovo Institute of Science and Technology,
Moscow, Russia

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

⁵ BIOTECH University, Moscow, Russia

Татьяна Максименко¹, Яна Зоркина^{1,2},
Ольга Ефимова³, Алиса Андрищенко^{1,4},
Георгий Костюк^{1,4,5}

¹ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения
города Москвы», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Минздрава России, Москва, Россия

³ АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»,
Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический
университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Cognitive impairment in schizophrenia patients is characterized by decreased functioning, reduced quality of life, and is a predictor of a more severe course of the disease. The rs4680 variant of the COMT gene (Val158Met), which encodes catechol-O-methyltransferase, affects dopamine metabolism in the prefrontal cortex and is a key genetic modifier of cognitive endophenotypes. However, the associations of the rs4680 alleles with the severity of cognitive impairment remain unclear. This review summarizes and critically re-evaluates the evidence on the role of rs4680 in the development of cognitive deficits in schizophrenia.

AIM: To explore the associations of the rs4680 variant of the COMT gene with cognitive functions in schizophrenia.

METHODS: A literature search of the PubMed database for the last 10 years (2014–2024) was performed with the search query “rs4680 schizophrenia cognition”. The review included 11 studies.

RESULTS: In the majority of studies (9 out of 11), carriers of the Met allele demonstrated better cognitive parameters, such as verbal and visual memory, information processing speed, and regulatory functions (especially in men). Individuals with the Val/Val genotype demonstrated worse attention. Women in the Russian population with Met allele had better conceptualization and inhibitory control results, and men in the Han population with Met allele had a better association with memory and attention.

CONCLUSION: The results of this review confirm the association between the rs4680 variant of the *COMT* gene and cognitive function. Although the quality of the studies included in this review was low, the overall results indicate that further investigation of this association is promising. The identification of a stable association between the *COMT* genotype and the severity of cognitive deficit provides the basis for a personalized approach in the management of patients with schizophrenia. Further studies on the validation of genetic markers in independent cohorts and the development of algorithms for the integration of genetic data with complex neurocognitive assessments and clinical endophenotypes are needed to make the clinical implementation of this approach successful.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Когнитивные нарушения при шизофрении приводят к снижению функционирования и ухудшению качества жизни, а также служат предикторами более тяжелого течения заболевания. Вариант rs4680 гена *COMT* (Val158Met), кодирующего катехол-О-метилтрансферазу, определяет метаболизм дофамина в префронтальной коре и является ключевым генетическим модификатором когнитивных эндофенотипов. Однако ассоциации аллелей rs4680 с выраженностью когнитивных нарушений остаются недостаточно ясными. В обзоре обобщены и критически переосмыслены сведения о роли rs4680 в формировании когнитивного дефицита при шизофрении.

ЦЕЛЬ: Изучить ассоциации варианта rs4680 гена *COMT* с когнитивными функциями при шизофрении.

МЕТОДЫ: Проведен поиск литературы по базе данных PubMed за последние 10 лет (2014–2024) по запросу «rs4680 schizophrenia cognitive». В обзор было включено 11 исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В большинстве исследований (в 9 из 11) носители аллеля Met демонстрировали лучшие когнитивные показатели, такие как вербальная и зрительная память, скорость обработки информации, регуляторные функции (особенно мужчины). У группы лиц с генотипом Val/Val наблюдалось снижение внимания. У женщин — носителей аллеля Met российской популяции были выше показатели концептуализации и тормозного контроля, а у мужчин — носителей аллеля Met популяции хань были выше показатели памяти и внимания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Результаты настоящего обзора подтверждают взаимосвязь между вариантом rs4680 гена *COMT* и когнитивными функциями. Несмотря на то что качество исследований, включенных в данный обзор, было низким, суммарный результат указывает на перспективность дальнейшего изучения этой связи. Выявление устойчивой связи между генотипом *COMT* и выраженностью когнитивного дефицита создает основу для персонализированного подхода в ведении пациентов с шизофренией. Для успешной клинической реализации этого подхода необходимы дальнейшие исследования по валидации генетических маркеров в независимых когортах и разработка алгоритмов интеграции генетических данных с комплексной нейрокогнитивной оценкой и клиническими эндофенотипами.

Keywords: *schizophrenia; COMT; Val158Met; cognitive functions; rs4680*

Ключевые слова: *шизофрения; COMT; Val158Met; когнитивные функции; rs4680*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения приводит к многочисленным социальным негативным последствиям — нарушению трудоспособности уже в первые годы заболевания и инвалидности в течение жизни [1–3]. Основные факторы, снижающие социальную активность, трудоспособность и возможность самостоятельной жизни у пациентов, — это не только частые психотические

обострения, но и выраженный когнитивный дефицит, а также усиление негативной симптоматики [4, 5]. При шизофрении отмечается нарушение таких когнитивных доменов, как исполнительные функции (нарушение планирования, организации, гибкости мышления, решения проблем, контроля над импульсами), трудности с абстрактным мышлением и многозадачностью, память (рабочая, вербальная и зрительная),

внимание (снижение концентрации и устойчивости внимания), скорость обработки информации (замедленное восприятие, понимание и реагирование на информацию), социальное восприятие и распознавание эмоций [6]. Считается, что расстройства обнаруживаются у 85% пациентов данной группы [7]. После манифестации шизофрении большая часть (98%) пациентов демонстрирует снижение когнитивных функций по сравнению с преморбидным состоянием, определяющее развитие неполных ремиссий [7]. Когнитивные нарушения наблюдаются у пациентов как на фоне длительного лечения нейролептиками, так и в случаях отсутствия их приема [1, 7, 8].

Метаболизм L-ДОФА (L-диоксифенилаланин)-дофамин-норадреналин-адреналин во многом определяет общую активность, контроль внимания и уровень бдительности, а также сложную систему мотивации и поисковой деятельности для удовлетворения низших и высших потребностей [9]. Повышение или понижение активности синаптического дофамина (DA) в основных функциональных зонах позволяет регулировать когнитивную активность и социальное взаимодействие человека при данных обстоятельствах (целенаправленность, продуктивность) [9]. В аспекте реализации когнитивных функций установлена важность поддержания активности и баланса DA в функциональных путях от стриатума до проекций в кору и подкорковые ядра [10]. Мезокортикальные пути связывают ассоциативные зоны стриатума с префронтальной корой (ПФК), регулируя рабочую память, оценку стратегий поведения и гибкость решений. Мезолимбические пути соединяют лимбический стриатум с амигдалой и гиппокампом, отвечая за декларативную, ситуационную память, воспроизведение из памяти прошлого опыта, мотивацию и систему вознаграждения [11]. Кроме того, важна система обратной связи сенсомоторного стриатума (скорость обработки сенсорной информации, зрительно-моторные функции, формирование привычек) [9, 10, 11]. Оптимальная регуляция DA в ПФК имеет ключевое значение для когнитивных функций, особенно рабочей памяти, внимания и исполнительного контроля [9, 12]. Эта регуляция зависит от сбалансированной стимуляции дофаминовых рецепторов D1 (активирующих) и D2 (ингибирующих). Дисбаланс DA в ПФК, характерный для шизофрении, напрямую связан с основными когнитивными нарушениями и негативными симптомами [9]. Патогенез включает нарушения

развития и дисфункцию взаимодействия DA с глутаматергической и серотонинергической системами [13, 14].

В большинстве областей мозга уровень активности DA регулируется благодаря транспортеру обратного захвата. Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) является основным ферментом, метаболизирующим DA в ПФК, где плотность транспортера дофамина (DAT) низка [12]. COMT инактивирует DA, но медленнее, чем транспортер обратного захвата, поэтому эффекты DA могут сохраняться гораздо дольше [12]. У человека белок COMT имеет две изоформы: 1) цитозольную — S (221 аминокислота), преобладающую в периферических тканях тела; 2) связанную с мембраной — MB (271 аминокислота), характерную для нервной ткани. MB-изоформа эффективнее взаимодействует с DA, чем S-изоформа [15]. Ген COMT расположен в локусе q11 на 22-й хромосоме и имеет 6 экзонов и 2 промотора. Промотор P1 инициирует синтез транскрипта, кодирующего S-изоформу COMT, а промотор P2 — транскрипта, который может транслироваться как в MB-, так и в S-изоформу COMT [16]. Наиболее изученным в гене COMT является вариант rs4680 в экзоне 4 — точечная мутация, которая приводит к замене валина на метионин в аминокислотной последовательности белка в положении 158 MB-изоформы COMT (Val158Met) и в положении 108 в S-изоформе (Val108Met). Показано, что активность фермента COMT выше у людей с аллелем Val 158, чем у людей с аллелем Met, что влияет на ускорение процессов удаления избытка DA из внеклеточного пространства [16].

К основным регуляторам когнитивных функций в ПФК относится инактивация активности DA с помощью COMT [17]. Следовательно, носители аллеля Met имеют повышенный синаптический уровень DA в ПФК. Хотя теоретически это может быть благоприятно, патологический контекст шизофрении, вероятно, приводит к тому, что как избыточная (Val/Val, низкий DA), так и недостаточная (Met/Met, высокий DA) активность COMT ассоциируется с когнитивным дефицитом, нарушая регуляцию, необходимую для оптимальной работы префронтальных сетей [12]. Таким образом, вариант COMT rs4680 представляет собой ключевой генетический фактор, модулирующий дофаминергический тонус ПФК и, как следствие, формирующий когнитивные эндотипы при шизофрении.

Нарушение когнитивных функций и социального поведения в соответствии с дофаминовой теорией

патогенеза шизофрении может быть связано с низким уровнем DA в ПФК и других стратегически важных зонах мозга. Вариант гена *COMT* rs4680 может приводить к изменению (более медленной) деградации DA, повышению его концентрации в ПФК и тем самым способствовать снижению риска когнитивных нарушений при шизофрении.

Несмотря на то что вышеизложенные факты известны уже на протяжении многих лет, а генетическая вариация Val158Met изучена во многих аспектах связи с шизофренией, анализа исследований, указывающих на возможную связь между вариантами гена *COMT* и степенью выраженности когнитивных нарушений при шизофрении, за последние 10 лет проведено не было. Данный обзор исследует связь между вариантами гена *COMT* rs4680 и когнитивными функциями у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Целью данного обзора стало изучение ассоциации варианта rs4680 гена *COMT* с когнитивными функциями при шизофрении.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения:

- систематические обзоры, метаанализы и клинические исследования;
- объект изучения — пациенты с шизофренией и шизоаффективными расстройствами в соответствии с критериями DSM-IV, DSM-5 или ICD-10;
- для оценки когнитивных функций использовались стандартизированные тесты для выявления когнитивных нарушений при шизофрении, а также отдельные релятивные показатели «Шкалы позитивных и негативных симптомов» (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS): N5 (нарушения абстрактного мышления), P2 (расстройства мышления) и G11 (нарушение внимания);
- в результатах представлены данные по изучению влияния позиции 158 гена *COMT*.

Критерии исключения: все остальные статьи, в которых отсутствовал хоть один пункт из критериев включения.

Источники информации

Проведен поиск публикаций в базе данных PubMed за последние 10 лет (2014–2024) по запросу «rs4680 schizophrenia cognitive», было найдено 32 статьи.

Процесс отбора

Всего для анализа было отобрано 11 статей, соответствующих критериям включения. Также было найдено 2 систематических обзора, опубликованных в 2017 г. [18, 19]. Статистический анализ не проводился.

Анализ данных

Риск систематической ошибки во включенных исследованиях оценивался с использованием следующих методов:

1. Проверка соответствия закону Харди–Вайнберга (для генетических исследований).
2. Анализ наличия контрольных групп и их сопоставимости.
3. Оценка ослепления исследователей при тестировании.
4. Учет влияния терапии (нейролептики, когнитивный тренинг).
5. Анализ систематических ошибок (отсутствие данных о поле, возрасте, длительности болезни).

Методы представления и обобщения результатов:

1. Синтез данных с выделением основных тенденций.
2. Сравнение результатов отдельных исследований.
3. Обсуждение согласованности или противоречий между исследованиями, включая сопоставление с данными более раннего метаанализа [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных систематического обзора

В наш анализ вошел систематический обзор Zai и соавт. [18], который был опубликован в 2017 г. и включал 12 исследований. Авторы обнаружили у здоровых лиц контрольной группы достоверную корреляцию аллеля Val/Val с худшими когнитивными показателями по сравнению с носителями аллеля Met/Met. У пациентов с шизофренией и аллелем Met по сравнению с пациентами с аллелем Val выявлены ассоциации с более высокими оценками по вербальному обучению, «ложной» памяти, импульсному торможению и абстрактному мышлению. Исследования взаимодействия rs4680 с факторами среды показали, что у носителей гомозиготного генотипа Val/Val улучшение исполнительных функций наблюдалось лишь при отсутствии травмирующего опыта в анамнезе. Однако ухудшение когнитивных

показателей фиксировалось даже у пациентов без травм. Эти данные позволяют предположить, что влияние вариантов гена *COMT* на когнитивные функции может не быть специфичным исключительно для шизофрении [18].

В другом систематическом обзоре 2017 г. с применением метаанализа 58 отдельных исследований ассоциаций между rs4680 *COMT* с рабочей памятью и интеллектом обнаружено не было [19].

Далее мы проанализировали 11 оригинальных статей и для каждого исследования провели оценку качества. Включенные исследования представлены в Таблице П1 в Приложении.

Тесты, используемые для оценки когнитивных нарушений

В результате детального анализа данных систематического обзора нами было выявлено, что исследование когнитивных нарушений при шизофрении проводилось с использованием стандартизированных батарей и тестов, сфокусированных на ключевых доменах:

1. Регуляторные функции (планирование, контроль, мониторинг ошибок): MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), Trail Making Test (TMT) B, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), Stroop Color Word Test (SCWT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Frontal Assessment Battery (FAB) [20].
2. Внимание (сосредоточение, устойчивость, переключение, тормозной контроль): MCCB, TMT-AB, SCWT, FMS, WAIS, Visual Working Memory (VWM), FAB, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), а также подшкала внимания PANSS и параметр FAB «тормозной контроль» [20, 21].
3. Мышление (формирование понятий, рассуждение, решение задач): MCCB, CNS Vital Signs, WCST, WAIS, FAB. Дезорганизация и нарушения абстрактного мышления дополнительно оценивались по соответствующим подшкалам PANSS (позитивная и негативная симптоматика).
4. Рабочая память (удержание и манипулирование информацией): MCCB, CNS Vital Signs, TMT-B, SCWT, WCST, WAIS, VWM, Keep Track, Letter Memory Task, FAB, RBANS.
5. Скорость обработки информации: MCCB, CNS Vital Signs, TMT-A, SCWT, WAIS.

Анализ оригинальных исследовательских данных

В отобранных 11 оригинальных статьях была проанализирована связь между rs4680 и когнитивными нарушениями при шизофрении (см. Таблицу П1 в Приложении). Для каждого исследования была выполнена оценка качества.

Из 11 клинико-биологических исследований 3 проводились с участием амбулаторных пациентов с шизофренией [22–24], 7 исследований — с участием пациентов, проходивших лечение в стационаре [21, 25–30], а одно включало обе группы [31].

Различные особенности когнитивного функционирования при шизофрении в зависимости от аллеля rs4680В отмечаются в 10 статьях из 11. Авторы сообщают о более высоких показателях когнитивных функций пациентов с шизофренией, имеющих аллель Met, в подавляющем большинстве (в 9 из 11) исследований [21, 22, 24, 25, 27–31]. Но выводы двух исследований были противоположными [23, 26]. Наиболее часто когнитивные нарушения при шизофрении проявлялись в ухудшении показателей вербальной и зрительной рабочей памяти, переключения внимания, скорости обработки информации, мыслительной деятельности, регуляторных функций и социального распознавания.

Анализ когнитивных фенотипов выявил ряд сильных ассоциаций. Исследования [22, 24] продемонстрировали более сохраненные исполнительные функции у носителей аллеля Met, но данные одной статьи свидетельствуют о противоположном результате [23]. В исследовании [28] обнаружена связь с нарушением внимания, наблюдалось снижение внимания у мужчин с генотипом Val/Val [29]. Согласно проведенному анализу, аллель Met был связан со значительно более высокими показателями в тестах на вербальное и зрительное обучение и память [27, 29, 31], а также с другими доменами памяти у мужчин [29]. В публикации [30] авторы сообщали о более быстрой скорости обработки информации у носителей аллеля Met. В статье [27] у носителей аллеля Met были более высокие показатели в тестах VWM и Keep Track, при этом нарушения скорости обработки информации у пациентов с шизофренией были ассоциированы с ухудшением показателя «рабочая память». Авторы исследования [28] выявили тенденцию к сокращению времени выполнения тестов TMT-A и TMT-B

у носителей аллеля Met, предположив его вклад в скорость обработки информации. В двух работах были отмечены ассоциации с мышлением генетических вариантов rs4680 [22, 26]. Носители аллеля Met делали меньше персеверативных ошибок [22], но имели худшие показатели при оценке абстрактного мышления [26], то есть по данному домену результаты разных работ оказались противоречивы. В исследовании [21] женщины с аллелем Met имели более высокие показатели по параметрам «концептуализация» и «тормозный контроль», оцененным по шкале FAB, что также можно рассмотреть в контексте тестов на мышление. Результаты проведенного анализа хорошо согласуются с данными метаанализа [18], включавшего более ранние (более 10-летней давности) исследования и установившего лучшие исполнительные функции, рабочую память и абстрактное мышление у носителей аллеля Met. Несмотря на разницу в методологиях и временном промежутке (данные метаанализа включают исследования более 10-летней давности), выявленная закономерность сохраняется, что подтверждает надежность данной генетической ассоциации. Сниженная активность фермента COMT у носителей аллеля Met приводит к повышению DA в ПФК, оптимизируя функции, зависящие от этой области (исполнительные функции, рабочая память, абстрактное мышление) [12]. Таким образом, большинство исследований подтверждают ассоциацию аллеля Met с более высокими показателями когнитивных функций у пациентов с шизофренией по таким параметрам, как когнитивный контроль, мышление, рабочая память, в меньшей степени с функцией внимания и скорости обработки информации.

Не выявлено существенных генетических различий для rs4680 при сравнении европейской, южноафриканской и южноамериканской популяций: частота аллеля A составляет около 0,5 (по информации из базы данных PubMed). Для африканской и азиатской популяций частота аллеля A ниже — 0,3 (по информации из базы данных PubMed). Для России не обнаружено суммарных данных о распространенности аллеля A. Согласно собственным данным, частота аллеля A составила 0,507 для пациентов с шизофренией с ранним началом и 0,53 для здоровых добровольцев [21].

В 2 исследованиях [21, 29] сообщается о гендерно-специфической зависимости когнитивных функций от генотипа: среди женщин российской популяции [21]

и мужчин популяции хань [29]. В исследовании [29] установлено различие по частоте генотипов rs4680 у мужчин и женщин с шизофренией. Ранее было показано, что у пациентов мужского пола более выражены негативные симптомы, сильнее снижено социальное функционирование и более ранний возраст начала заболевания [32]. В исследовании [33] продемонстрированы гендерно-специфические эффекты COMT на предрасположенность к психиатрическим расстройствам и чертам личности. В других работах и популяциях межполовые различия не исследовали. Влияние факторов образования, характера труда и других в рассмотренных нами исследованиях практически не изучалось, поэтому в нашем обзоре не учитывалось.

Психофармакотерапия не была описана в 4 исследованиях [21, 24, 26, 27]. В 2 исследованиях [22, 31] пациенты принимали атипичные нейролептики, в исследовании [28] — только рисперидон. В работе [23] указано, что пациенты принимали не только нейролептики, но и другие психотропные препараты, хотя их удельный вес был относительно небольшим. Таким образом, оценить влияние медикаментозной терапии на когнитивные функции с учетом генотипа COMT представляется затруднительным.

ОБСУЖДЕНИЕ

В психиатрической генетике шизофрении ассоциации с заболеванием или эндофенотипами заболеваний (к которым можно отнести снижение определенных когнитивных доменов) неоднозначны, и реализация генетических факторов зависит от многих факторов. Исследования свидетельствуют, что на оценку ассоциации вариантов генов с когнитивными функциями может влиять несколько факторов, среди них: этническая принадлежность, пол, возраст, средовые факторы, образование и характер труда в течение жизни и другие характеристики выборки, влияющие на когнитивные функции.

Основными ограничениями нашего обзора являются качество включенных работ и небольшое количество доступных опубликованных исследований. Нами установлены систематические ошибки: отсутствие контрольной группы, существенные социодемографические различия между опытной и контрольной группами, отсутствие ослепления исследователей, проводивших тестирование, а также отсутствие сведений о назначенной терапии и длительности

приема антипсихотиков, отсутствие анализа связи генетических вариантов с когнитивным дефицитом с учетом пола и возраста. Лишь некоторые исследования были выполнены с минимальными систематическими ошибками [21, 27, 29].

Пять исследований не имели контрольной группы [24–26, 30, 31]. Две работы оценивали когнитивные функции после когнитивного тренинга [24, 31], в этих исследованиях не было ни контрольной группы, ни группы без когнитивного тренинга. В 5 исследованиях не сообщалось о проведении оценки соответствия закону Харди–Вайнберга [22, 25, 28, 30, 31]. Закон Харди–Вайнберга — это принцип в популяционной генетике, который описывает распределение аллелей в популяции и их частоту при условии отсутствия факторов, нарушающих генетическое равновесие [34]. Когда данный закон не выполняется в исследованиях, это скорее говорит о систематических ошибках исследования (неверная выборка или ошибки в методе), чем свидетельствует о мутационном процессе или дрейфе генов. Таким образом, отсутствие проверки на выполнение данного закона в исследованиях по медицинской генетике является фактором, существенно снижающим качество исследования. На результаты исследования также может повлиять частота распространенности тех или иных аллелей и генотипов в изучаемой популяции. Качество исследования повышается при учете пола испытуемых при анализе данных. В 2 работах, проанализированных нами, были показаны межполовые различия роли rs4680 в когнитивных нарушениях [21, 29]. Трудности возникли в связи с необходимостью сравнения когнитивных функций у пациентов с шизофренией в период обострения/психоза (стационарное наблюдение) и ремиссии (амбулаторное наблюдение). При этом учитывались результаты исследований, сочетающих лонгитюдный и поперечный дизайны, в которых была отмечена сходная степень выраженности когнитивных нарушений у пациентов после первого эпизода шизофрении и в случаях стабильной клинической картины болезни [35]. Но, возможно, некоторые когнитивные нарушения, например исполнительные функции, выявляются реже на ранних стадиях заболевания. Антипсихотики разных классов, которые применялись для терапии шизофрении, могли оказывать прямое и опосредованное влияние на когнитивные функции, в том числе негативное. Его было трудно оценить в рамках нашего обзора [36].

В перспективе исследователям также нужно стремиться к сравнению между гомогенными группами пациентов по полу, возрасту, уровню образования, этапу заболевания, характеру и длительности применяемых психотропных препаратов, что повысит достоверность результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения качества исследований генетической предрасположенности к когнитивным нарушениям при шизофрении, в частности влияния rs4680, необходимо совершенствование протоколов оценки с включением минимального набора валидированных тестов и разработкой комбинированных методик, позволяющих точно характеризовать когнитивные эндотипы, промежуточные фенотипы и поведенческие показатели в условиях, приближенных к реальной жизни. Наши данные подчеркивают важность комплексного подхода, объединяющего клиническую оценку с количественным анализом исполнительных функций, внимания, рабочей памяти, скорости обработки информации, вербальной беглости, а также оценкой операциональных и мотивационных аспектов мышления, для точной фенотипической характеристики.

Анализ имеющихся данных свидетельствует о значимой связи rs4680 с когнитивным функционированием при шизофрении: носители аллеля Met демонстрируют менее выраженный когнитивный дефицит, особенно в сферах рабочей памяти и исполнительных функций, что согласуется с результатами систематического обзора, включившего исследование, проведенные более 10 лет назад [18]. Несмотря на ограниченное количество и неоднородность методологического качества доступных исследований, выявленные закономерности указывают на потенциал использования данного генетического маркера для прогнозирования тяжести когнитивных нарушений и разработки персонализированных реабилитационных программ. Дальнейшие исследования с унифицированными протоколами нейрокогнитивной оценки и учетом потенциальных модифицирующих факторов (возраст манифестации, продолжительность заболевания, медикаментозная терапия) необходимы для уточнения роли rs4680 в формировании когнитивных эндотипов и оптимизации стратегий когнитивной реабилитации пациентов с шизофренией.

История публикации

Рукопись поступила: 09.12.2024

Рукопись принята: 25.08.2025

Опубликована онлайн: 17.09.2025

Вклад авторов: Татьяна Максименко — формальный анализ, концептуализация, обработка данных, написание оригинального текста, рецензирование и редактирование. Яна Зоркина — концептуализация, методология, обработка данных, формальный анализ, ресурсы, написание оригинального текста, рецензирование и редактирование, администрирование данных. Ольга Ефимова — методология, администрирование данных. Алиса Андрищенко — концептуализация, методология, ресурсы, написание рукописи, рецензирование и редактирование. Георгий Костюк — ресурсы, администрирование проекта, руководство исследованием.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 22-15-00474.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Использование генеративного ИИ: Отсутствует.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Таблица П1: 10.17816/CP15603-145727

Цитировать:

Максименко Т.В., Зоркина Я.А., Ефимова О.И., Андрищенко А.В., Костюк Г.П. Ассоциации функционального варианта гена COMT rs4680 с когнитивными нарушениями при шизофрении: нарративный обзор // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 3. CP 15603. doi: 10.17816/CP15603

Сведения об авторах

Татьяна Владимировна Максименко, врач-ординатор ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»

***Яна Александровна Зоркина**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела шизофрении и других первично

психотических расстройств Научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 3017-3328, ResearcherID: H-2424-2013, Scopus Author ID: 54584719100, ORCID: 0000-0003-0247-2717 E-mail: zorkina.ya@serbsky.ru

Ольга Игоревна Ефимова, младший научный сотрудник Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. В. Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; eLibrary SPIN-код: 3427-8085, ResearcherID: G-2863-2017, Scopus Author ID: 15836570500, ORCID: 0000-0003-0842-3203

Алиса Владимировна Андрищенко, д.м.н., руководитель отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга Научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры психического здоровья и клинической психиатрии факультета психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; eLibrary SPIN-код: 8864-3341, Scopus Author ID: 7003779950, ORCID: 0000-0002-7702-6343

Георгий Петрович Костюк, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой психического здоровья и клинической психиатрии факультета психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; профессор ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; eLibrary SPIN-код: 3424-4544, ResearcherID: AAA-1682-2020, Scopus Author ID: 57200081884, ORCID: 0000-0002-3073-6305

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1902–1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9
2. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia — data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. *Mol Psychiatry*. 2023;28(12):5319–5327. doi: 10.1038/s41380-023-02138-4
3. Korkmaz C, Durat G, Tarsuslu B. An evaluation of the disability, insight and self-care agency of schizophrenia patients. *Perspect Psychiatr Care*. 2022;58(3):919–927. doi: 10.1111/ppc.12877
4. Bosia M, Buonocore M, Bechi M, et al. Cognitive remediation and functional improvement in schizophrenia: is it a matter of size? *Eur Psychiatry*. 2017;40:26–32. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.06.007

5. Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(2):205–210. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00068-4
6. Romanov DV, Andryushchenko AV. [Epidemiology of schizophrenia]. In: Smulevich AB, editor. [Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders]. Moscow: Gorodec; 2024. p. 47–77. Russian.
7. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, et al. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(7):1139–1155. doi: 10.1007/s00406-022-01416-6
8. Penadés R, Forte MF, Mezquida G, et al. Treating Cognition in Schizophrenia: A Whole Lifespan Perspective. *Healthcare (Basel).* 2024;12(21):2196. doi: 10.3390/healthcare12212196
9. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry.* 2014;5:47. doi: 10.3389/fpsy.2014.00047
10. Yang KC, Yang BH, Liu MN, et al. Cognitive impairment in schizophrenia is associated with prefrontal-striatal functional hypoconnectivity and striatal dopaminergic abnormalities. *J Psychopharmacol.* 2024;38(6):515–525. doi: 10.1177/02698811241257877
11. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205–220. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.004
12. Schacht JP. COMT val158met moderation of dopaminergic drug effects on cognitive function: a critical review. *Pharmacogenomics J.* 2016;16(5):430–438. doi: 10.1038/tpj.2016.43
13. Zhang T, Liu C, Zhong N, et al. Advances in the Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia: Targeting NMDA Receptor Pathways. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10668. doi: 10.3390/ijms251910668
14. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;14:97–102. doi: 10.1016/j.coph.2014.01.001
15. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 1996;6(3):243–250. doi: 10.1097/00008571-199606000-00007
16. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995;34(13):4202–4210. doi: 10.1021/bi00013a008
17. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry.* 1999;46(4):557–567. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00098-0
18. Zai G, Robbins TW, Sahakian BJ, et al. A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:50–67. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.024
19. Geller S, Wilhelm O, Wacker J, et al. Associations of the COMT Val158Met polymorphism with working memory and intelligence — A review and meta-analysis. *Intelligence.* 2017;65:75–92. doi: 10.1016/j.intell.2017.09.002
20. Bondrescu M, Dehelean L, Farcas SS, et al. Cognitive Impairments Related to COMT and Neuregulin 1 Phenotypes as Transdiagnostic Markers in Schizophrenia Spectrum Patients. *J Clin Med.* 2024;13(21):6405. doi: 10.3390/jcm13216405
21. Loch AA, van de Bilt MT, Bio DS, et al. Epistasis between COMT Val158Met and DRD3 Ser9Gly polymorphisms and cognitive function in schizophrenia: genetic influence on dopamine transmission. *Braz J Psychiatry.* 2015;37(3):235–241. doi: 10.1590/1516-4446-2014-1553
22. Sun Z, Zhang Z, Mao P, et al. Association between COMT gene polymorphisms, clinical symptoms, and cognitive functions in Han Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2018;28(3):47–54. doi: 10.1097/YPG.0000000000000194
23. Nkam I, Ramoz N, Breton F, et al. Impact of DRD2/ANKK1 and COMT Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170147. doi: 10.1371/journal.pone.0170147
24. Matsuzaka CT, Christofolini D, Ota VK, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Braz J Psychiatry.* 2017;39(4):302–308. doi: 10.1590/1516-4446-2016-1987
25. Luck SJ, Gold JM. The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008;64(1):34–39. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.02.014
26. Lindenmayer JP, Khan A, Lachman H, et al. COMT genotype and response to cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;168(1–2):279–284. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.037
27. Sagud M, Tudor L, Nedic Erjavec G, et al. Genotypic and Haplotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Gene Polymorphisms with Particular Clinical Symptoms in Schizophrenia. *Genes (Basel).* 2023;14(7):1358. doi: 10.3390/genes14071358
28. Bosia M, Bechi M, Pirovano A, et al. COMT and 5-HT1A-receptor genotypes potentially affect executive functions improvement after cognitive remediation in schizophrenia. *Health Psychol Behav Med.* 2014;2(1):509–516. doi: 10.1080/21642850.2014.905206
29. Syamsuddin S, Rakhmawati TA, Limoa E, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism in schizophrenia patients: response to antipsychotic treatment and cognitive function. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2023;30(16):49–58. doi: 10.47750/jptcp.2023.30.16.006
30. Xu H, Zhou Y, Xiu M, et al. The inconsistent mediating effect of catechol O methyl transferase Val158Met polymorphism on the sex difference of cognitive impairment in schizophrenia patients. *Front Psychiatry.* 2022;13:993859. doi: 10.3389/fpsy.2022.993859
31. Morozova A, Zorkina Y, Pavlov K, et al. Association of rs4680 COMT, rs6280 DRD3, and rs7322347 5HT2A With Clinical Features of Youth-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2019;10:830. doi: 10.3389/fpsy.2019.00830
32. Zorkina Y, Morozova A, Abramova O, et al. Sex differences in social functioning of patients with schizophrenia depending on the age of onset and severity of the disease. *Early Interv Psychiatry.* 2021;15(5):1197–1209. doi: 10.1111/eip.13063

33. de Castro-Catala M, Barrantes-Vidal N, Sheinbaum T, et al. COMT-by-sex interaction effect on psychosis proneness. *Biomed Res Int.* 2015;2015:829237. doi: 10.1155/2015/829237
 34. Lachance J. Hardy-Weinberg Equilibrium and Random Mating. In: Kliman RM, editor. *Encyclopedia of Evolutionary Biology.* Cambridge: Academic Press; 2016. p. 208–211.
 35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed., text revision (DSM-IV-TR®). Washington: APA; 2010.
 36. Singh A, Kumar V, Pathak H, et al. Effect of antipsychotic dose reduction on cognitive function in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2022;308:114383. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114383
-