# Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении

А.В. НАУМОВ, Ю.Е. РАЗВОДОВСКИЙ

## The role of methylation processes in etiology and pathogenesis of schizophrenia

A.V. NAUMOV, YU.E. RAZVODOVSKY

Гродненский государственный медицинский университет

Известно, что шизофрения является тяжелым, хронически протекающим заболеванием, приводящим к инвалидности примерно 1% населения [77, 122]. Несмотря на длительную историю ее изучения, этиология и патогенез шизофрении остаются недостаточно ясными.

Анализ работ последних лет [7, 22, 31, 131] позволяет предположить, что нарушения, приводящие к проявлению заболевания, формируются еще при оплодотворении либо в эмбриональный период при формировании эпигенома, и они могут быть связаны с изменениями обменных процессов, в частности процессов метилирования (в том числе с недостатком фолиевой кислоты и высоким уровнем гомоцистеина [52, 97, 105]). В связи с этим напомним, что эпигенетические изменения ДНК[1] — ключевой процесс клеточной дифференцировки и развития организма, включая механизм формирования памяти [13, 76]. Например, голодание (один из важнейших модуляторов эпигенеза) в период оплодотворения и первой половины беременности в 2,5 раза увеличивает риск развития шизофрении, аффективных психозов и некоторых аномалий ЦНС [88, 115]. Имеются также данные [49, 52], свидетельствующие об участии процессов метилирования в патогенезе шизофрении.

Еще в 1978 г. при использовании метил-$^{14}$C-L-метионина было показано, что при шизофрении снижен метаболизм Met (метил-гомоцистеина), что свидетельствовало о подавлении процессов трансметилирования [60, 77]. Об этом же говорит и присутствие в плазме крови, особенно у больных молодого возраста, большого количества токсического метаболита — гомоцистеина, оказывающего ингибирующее влияние на функциональную активность ключевых метилтрансфераз в ЦНС [2, 53, 86], и в первую очередь — на состояние процессов метилирования ДНК (формирование эпигенетического кода) в процессе оплодотворения яйцеклетки, что может служить этиологической основой болезни [86]. Было также установлено, что при шизофрении значительно повышен уровень S-аденозилметионина в префронтальной коре головного мозга и эти изменения не зависели от возраста, пола и приема нейролептических препаратов [52].

До недавнего времени наиболее изучаемым разделом в патобиохимии заболевания были метилтрансферазы (МТ), принимающие участие в метаболизме нейромедиаторов — *катехол-О-МТ* (COMT), *гистамин N-МТ* (HNMT), *индолэтиламин N-МТ* (INMT). Например, было установлено, что уровень N-метилгистамина — основного метаболита гистамина в мозге значительно повышен в спинномозговой жидкости больных шизофренией [61]. Эксперименты на животных показали, что образование метилгистамина и активность HNMT и COMT (основной фермент катаболизма дофамина — DA, превращающих DA в 3-метокситирамин и далее в гомованилиновую кислоту) в мозге крыс уменьшается при снижении соотношения S-AM/S-AH (S-аденозингомоцистеин) [110]. Опыты на крысах дали основание рассматривать состояние одноуглеродного обмена как возможный патобиохимический механизм в развитии заболевания у человека. Однако в мозге мышей повышение уровня S-AM существенно снижало интенсивность превращения гистамина в метилгистамин [109], что ставило под сомнение значимость этого механизма.

В последние годы увеличилось число исследований, указывающих на то, что нарушение процессов метилирования может быть патогенетическим механизмом не только шизофрении, но и других психических заболеваний. В них значительное место отводится гомоцистеину — основному метаболиту процессов трансметилирования [1, 31, 86, 97]. При этом некоторые исследователи [18] допускают, что он не только выступает как нейротоксическая аминокислота, но и, влияя на формирование плаценты, может создавать условия гипоксии для формирующегося мозга.

При шизофрении, депрессии и маниакально-депрессивном психозе исследовали полиморфизм *677C→T-метилен-тетрагидрофолат редуктазы* (MTHFR) — фермента, определяющего синтез $N^5$-метил-тетрагидрофолата (N-метил-THF), основного донора метильной группы при реметилировании гомоцистеина [102]. По одним данным [96, 104, 105], связи между полиморфизмом MTHFR и развитием шизофрении не существует, по другим [102] — вариант генотипа TT (чувствительный к недостатку потребления фолата) встречается приблизительно у 12% лиц в контрольной группе, у 21—36% больных шизофренией, у 28% больных с тяжелой формой депрессии и у 13% больных МДП, при этом у больных шизофренией, чувствительных к нейролептикам, чаще встречается именно TT вариант MTHFR. Снижение уровня потребления фолата приводит к росту концентрации гомоцистеина в сыворотке крови больных шизофренией в большей степени, чем у здоровых людей с адекватной недостаточностью фолата [116]. В эпидемиологических работах было показано, что повышенный уровень гомоцистеина и наличие MTHFR 677TT генотипа связаны не только с повышенным риском возникновения шизофрении, но и с выраженностью негативной симптоматики [86, 104]. Некоторые авторы [86] утверждают, что повышение уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/л ассоциируется с ростом риска проявления шизофрении на 70%. Более того, недавно полученные данные [18] показали, что повышение уровня гомоци-

[1]Эпигенез — программа реализации генетической информации. И хотя в реализации этого процесса принимают участие метилирование, ацетилирование, убикитилирование, SUMO-илирование гистонов, его базовым механизмом служит специализированное метилирование определенных участков ДНК. Эпигеном определяет профиль экспрессии генов в клетках и является структурой, сформированной из хроматина и определенным образом метилированных участков ДНК, содержащих так называемые «цитидин-фосфат-гуанозин островки» (CpG), а также белков, связанных с метилированными участками ДНК, и специфически метилированных/ацетилированных гистонов [7, 31, 91, 121]. Формирование эпигенома метилированием ДНК начинается при оплодотворении и поддерживается в течение всей жизни за счет динамического равновесия процессов метилирования — деметилирования [120]. Обычно неметилированная ДНК соответствует активному хроматину, тогда как метилированная — неактивному [120]. Таким образом, эпигенетическая «партитура» определяет строго индивидуальную активность генов организма и во многом зависит от действия внешних факторов (вирусные инвазии, питание, стрессы, гипоксии и проч.). Процесс метилирования осуществляют *ДНК метилтрансферазы* (DNMTs), использующие в реакции активированный метионин или S-аденозилметионин (S-AM). Реакция служит источником токсичной аминокислоты — гомоцистеина (Hcy) [1].

© А.В. Наумов, Ю.Е. Разводовский, 2009

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2009;109:8:91*

стеина в III триместре беременности является выраженным фактором риска развития шизофрении у взрослых, а введение фолиевой кислоты [77], снижая у некоторых больных концентрацию гомоцистеина в крови, уменьшает частоту обострений заболевания.

Известно, что гомоцистеин является метаболическим предшественником глутатиона (GSH), уровень которого снижен у больных шизофренией в спинномозговой жидкости и тканях префронтальной коры мозга [33]. Предполагается, что это обусловлено, во-первых, необратимой потерей глутатиона в антиоксидантных реакциях или в виде конъюгатов с дофамином (GSH-DA) [50], а во-вторых, вероятно, не существует механизма обратной регуляции ([Hcy]↔[GSH]), либо этому снижению способствует подавление энергетической функции митохондрий, связанное с увеличением внутриклеточного уровня кальция $[Ca^{+2}]_i$ [51] (изменение активности NMDA-рецепторов гомоцистиеном [10]), а наблюдаемая у больных гипергомоцистеинемия может быть результатом блокады реакций одного из основных путей метаболизма гомоцистеина — транссульфурирования и последующих реакций, в-третьих, это может свидетельствовать в пользу «вирусной» гипотезы шизофрении, так как показано, что некоторые вирусные инфекции способны подавлять экспрессию генов GSH-синтезирующих ферментов [67]. Например, вирус иммунодефицита человека (HIV) снижает уровень мРНК регуляторной субъединицы *γ-глутамилцистеин синтетазы,* что приводит к ингибированию продукции глутатиона [25].

Не исключено, что патогенетическим фактором при шизофрении может выступать также гомоцистеиновая кислота (*HCA*), образующаяся при окислении гомоцистеина и обладающая возбуждающим/нейротоксическим эффектами [18]. В ЦНС она локализуется исключительно в глиальных клетках префронтальной коры и гипоталамуса и ее высвобождение происходит из астроцитов при стимулировании их ионотропных и метаботропных (в большей степени) глутаматных рецепторов [14]. Именно поэтому некоторые авторы [21, 55, 63] считают, что ведущую роль в патогенезе шизофрении играет гипофункция NMDA-рецепторов, ведущая к снижению ГАМК-ергического подавления и избыточному выбросу глутамата и дофамина в отделах префронтальной коры. Клинические наблюдения [63] показали, что психомиметики (фенциклидин и кетамин), блокирующие нейротрансмиссию на уровне глутаматных (NMDA) рецепторов и провоцирующие вторичную дофаминергическую дисрегуляцию в префронтальной коре головного мозга и стриатума, способны индуцировать когнитивные и психические нарушения, напоминающие симптомы шизофрении. Для больных шизофренией характерны гипоактивность NMDA-рецепторов и низкая активность фермента глютамат карбоксипептидазы II (GCP II), расщепляющего антагонист рецептора — N-ацетиласпартилглютамат (NAAG), присутствующего в мозге человека в миллимолярных концентрациях, до N-ацетил-аспартата и глютамата [15, 28, 47, 93]. Следует подчеркнуть, что этот фермент принимает активное участие в абсорбции фолата в кишечнике [32].

Известно, что гиперактивация постсинаптических глутаматных NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов гипокампа, провоцируя окислительный стресс, приводит к мобилизации кальция из депо клетки (>$[Ca^{+2}]_i$, подавлению функции митохондрий и апоптозу нервных терминалей (аксонов и дендритов), синапсов и самих нейронов, что может лежать в основе развития депрессии и шизофрении [45]. Важной особенностью этого процесса является то, что Hcy выполняет двойственную функцию — как агониста участка связывания Glu в NMDA-рецепторах при патологически высоком уровне глицина (травма, инсульт, гипоксия), так и частичного антагониста Gly участка, в условиях физиологических концентраций Gly [78]. Показано также, что антагонисты каналов NMDA-рецепторов (фенциклидин, кетамин и дизоцилпин (MK-801)) индуцируют развитие шизофреноподобных симптомов, а применяемые для лечения шизофрении лекарственные препараты приводят к их регрессии. Такой же эффект наблюдается при применении агонистов метаботропных глютаматных рецепторов группы II (mGluR2 и mGluR3) в том числе эндогенного пептидного нейротрансмиттера — N-ацетиласпартилглютамата (NAAG) [93, 117, 128]. Интересно, что ингибирование карбоксипептидазы II подавляет болевые симптомы при моделировании инсульта, воспаления и нейропатии, а также некоторые патологические процессы при травматическом повреждении мозга. Кроме того, эндогенные глицин, D-серии и саркозин (N-метилглицин), присутствующие во внеклеточном пространстве, как и в случае с гомоцистеином, оказывают противоположное NAAG действие на NMDA-рецепторы [15, 73, 87]. На этом эффекте основаны попытки применения Gly в терапии шизофрении [72].

Недавно было показано [24], что один из основных ферментов метаболизма гомоцистеина — *цистатионин β-синтаза* (CBS, EC 4.2.1.22) катализирует реакцию конденсации L-цистеина и гомоцистеина с образованием цистатионина и $H_2S$. *Km* (CBS человека) для L-цистеина в 3 раза выше, чем для серина, а синтез сероводорода значительно повышается при повышении концентрации цистеина и гомоцистеина [24]. Этот процесс имеет место в тканях мозга животных и человека, в частности в гиппокампе и мозжечке, где особенно высока активность CBS [6, 12]. Если принять во внимание, что даже при физиологических концентрациях $H_2S$ активирует L-тип $Ca^{2+}$ каналов и высвобождает депонированный внутриклеточный кальций, доводя его уровень до нейротоксических величин, а также то, что в этом процессе участвуют NMDA-рецепторы астроцитов и клеток микроглии [42, 75], можно предполагать наличие этого механизма при гипергомоцистеинемии. К сожалению, роль $H_2S$ в этиопатогенезе шизофрении не изучалась, хотя стоит отметить, что аллостерическим активатором CBS является S-аденозилметионин, уровень которого повышается при введении метионина [36].

Было установлено, что гомоцистеин активирует выработку цитокинов [124], в том числе провоспалительного цитокина — TNF-α, который потенцирует экспрессию фермента *индоламин 2,3-диоксигеназы* (IDO), скорость лимимитирующего фермента L-триптофан→кинуренинового пути [130]. IDO широко представлен в тканях различных органов, включая мозг, легкие, сердце, почки и кишечник [41]. Индукция этого фермента приводит к снижению концентрации триптофана в плазме крови, а так как субстратами IDO выступают также 5-гидрокситриптофан (5-HTP) и серотонин (5-HT) [118], то соответственно к снижению уровня серотонина в мозге [56] и увеличению соотношения концентраций кинуренин/Trp, что характерно для депрессивных и тревожных состояний [16]. В пользу этого говорит то, что введение животным провоспалительных цитокинов характеризуется возникновением картины, напоминающей симптомы депрессии у человека [130]. Возможно, в этом процессе участвуют нейротоксичные метаболиты кинуренина — 3-гидрокси-кинуренин и хинолиновая кислота, поскольку их концентрация многократно возрастает при многих нейродегенеративных состояниях, в частности при патологическом старении [24], нейроинфекциях [57], ишемии [107], гипоксии новорожденных [68], эпилепсии [56], а также при шизофрении [94].

Есть точка зрения [19, 77], что предрасположенность к развитию шизофрении формируется еще в стадии оплодотворения и эмбрионального развития ЦНС, поэтому постоянно ведется поиск возможных генетических «поломок», приводящих к шизофрении [133]. Так, анализ активности генов в нейронах II слоя коры у больных шизофренией показал, что 2574 (14%) из 18 240 анализируемых генов активированы более чем в 2 раза, а 1565 (9%) — подавлены [54]. Было обнаружено [54] 3-кратное увеличение мРНК некоторых рецепторов серотонина, 2-кратное снижение мРНК $\beta_2$-адренергического рецептора, увеличение уровня мРНК субъединицы Aαl рецептора ГАМК, снижение уровня переносчика ГАМК [132], парвальбумина и $NR_{2a}$ субъединиц NMDA-рецептора [70]. Кроме того, у больных шизофренией отмечали [54] также сниженный уровень мРНК субъединиц Gial G-протеина и повышение субъединиц Gy2 G-протеина, при этом изменения касаются и белков синапсов (γ-адаптина, синаптотагмина-I, -IV, синтаксина, синаптофизина), участвующих в формировании хлорных каналов в мембране нейронов, а также белков плазматической мембраны синапсов — SNAP (synaptic vesicle-associated protein) 23 и 25. Кроме того, у больных шизо-

френией было выявлено [74] снижение уровня мРНК нейротрофического фактора мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), влияющего на функции нейрона и поведение [85] и увеличение в гиппокампе уровня мРНК изоформы I нейрегулина (NRG1) (в литературе он также упоминается как ацетилхолиновый рецептор, индуцирующий активность, херегулин, или фактор *нейродифференцировки*). В связи с этим следует обратить внимание на данные о том, что длительное введение имипрамина при хронической стрессовой ситуации подавляет гиперметилирование локуса гена *BDNF* и восстанавливает уровень белка [95].

Однако изучение генетических изменений пока не дало однозначного ответа в отношении возможности существования определенных генетических мутаций, вызывающих шизофрению [27, 71]. Например, изучение кальциневрина/PP2B (protein phosphatase 2B), белка, относящегося к семейству серин/треонин фосфатаз, играющего в ЦНС важнейшую роль в регуляции функции нейронов, миелинизации и апоптозе, показало, что при шизофрении наблюдается изменение уровня его мРНК (и соответственно белка) в дорсолатеральных отделах префронтальной коры мозга и таламусе [51]. Однако это касалось не только кальциневрина (ген *PPP3CC*), но и близко расположенных с ним генов — *EGR,* кодирующих ранние транскрипционные факторы, отвечающие на рост (early growth response (EGR) transcription factor) [133]. Попытки найти единичные точечные мутации, ответственные за подавление экспрессии перечисленных генов не увенчались успехом, что заставляет предполагать участие эпигенетического механизма регуляции, тем более что ранее уже была показана регуляция транскрипции EGR-генов путем метилирования островков цитидин-гуанозин в их интроне [125, 134]. Именно многочисленность задействованных генов свидетельствует в пользу участия эпигенетических механизмов регуляции генома в развитии шизофрении, так как для эпигенетической регуляции как раз характерна активация генетических кластеров, отвечающих за активность целых наборов соседствующих генов, как это показано при импритинге и канцерогенезе [81]. Кроме того, эпигенетический «след» просматривается и при эволюционных преобразованиях, нарушение которых, как показано в последней работе P. Khaitovich и соавт. [69], также приводит к шизофрении. Существуют эволюционные различия в экспрессии определенных генов, принимающих участие в энергетическом обмене в ткани головного мозга у приматов (шимпанзе) и человека. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии были установлены различия в концентрации 21 наиболее значимого метаболита, тогда как у больных шизофренией и здоровых людей различия касались концентрации лишь 9 из них, а по 8 количественные изменения при шизофрении имели тенденцию, противоположно направленную эволюционным изменениям у человека. По мнению указанных авторов, это свидетельствует о некотором энергетическом «недоразвитии» мозга у больных.

Представленные данные — весомый аргумент в пользу эпигенетической гипотезы патогенеза шизофрении. В пользу того, что в данном процессе центральную роль играет нарушение процесса метилирования ДНК говорит то, что активность ключевого фермента — ДНК метилтрансферазы 1 (DNMT1) и основного донора метильных групп — S-аденозилметионина в мозге больных шизофренией (исследования проводились на аутопсийном материале) значительно повышена [27, 52, 112]. В связи с этим привлекают внимание результаты эпидемиологических исследований [135], в которых была установлена связь между случаями развития шизофрении и дефекта нервной трубки, особенно, если учесть, что в этиологии врожденной аномалии лежит нарушение процессов метилирования [98]. Инициаторами нарушений механизмов эпигенетической регуляции могут служить такие факторы внешней среды, как недостаточность питания, осложнения беременности и родов (особенно гипоксия плода и вирусная инфекция), любые стрессы, в том числе психосоциальные [35, 66, 92].

Слабым местом многих современных теорий развития шизофрении является отсутствие понимания механизмов ее манифестации. Поиски генетической предрасположенности, эпидемиологические исследования и наблюдения за однояйцевыми близнецами позволили сформулировать гипотезу «двойного удара»: при наличии генетической предрасположенности, заболевание проявляется лишь в случае дополнительного негативного воздействия факторов внешней среды [17, 101].

В настоящее время накоплено достаточно данных о существовании некоторых характерных морфологических признаков задолго до проявления болезни, указывающих на наличие специфических системных изменений, — увеличение размеров желудочков мозга с общим уменьшением его объема, в частности гиппокампа, таламуса и лобных долей, латерализация гиппокампа и др. [11]. Гистологическое изучение *post mortem* участков мозга у больных не только подтвердило наличие изменений, но и показало, что нейроны этих участков мозга меньше по размерам, имеют нарушенную ориентацию, разветвление дендритов и формирование синаптических связей, что, возможно, является результатом нарушений синаптогенеза в период эмбриогенеза и/или (с меньшей долей вероятности) сокращения синаптических связей в пубертантный период [19, 45]. Эти аномалии характерны для эпигенетических механизмов.

Дополнительные доказательства ведущей роли эпигенеза при шизофрении были получены при изучении некоторых белков ГАМК-ергических нейронов определенных участков мозга и клеток нейроглии больных [3, 27]. Они позволили не только подтвердить патофизиологические механизмы заболевания, но и сформулировать гипотезу нарушения формирования архитектуры нервной ткани как основы развития шизофрении [34].

Было показано, что гены, отвечающие за миелинизацию нервных волокон, в основном функционируют в олигодендроцитах, а нарушение экспрессии некоторых из них ингибирует функцию этих клеток и формирование нейрональной сети [108], что нередко проявляется шизофреноподобными психозами [59]. Было выдвинуто предположение, что особое значение при этом имеют дефекты миелиногенеза в таламусе [65], а также в префронтальной коре [29], активная миелинизация нервных волокон в которой происходит в период полового созревания, т.е. когда наиболее часто происходит манифестация шизофрении.

Несомненным успехом в изучении роли процессов метилирования и эпигенеза при шизофрении послужили работы последних лет, в которых показано, что для ГАМК-ергических интернейронов мозга больных характерно значительное (до 50%) снижение уровня гликопротеина *рилина* (reelin) и *декарбоксилазы глутаминовой кислоты* (GAD67) (одной из двух синтезирующих ГАМК декарбоксилаз и соответствующих мРНК в области неокортекса и гиппокампа и повышение экспрессии ДНК метилтрансферазы1, основного фермента метилирования ДНК, в I, II и IV слоях коры головного мозга больных [10, 34]. Складывается впечатление, что именно избыточная наработка DNMT1 является патологическим механизмом психоза, тем более что применение некоторых лекарственных препаратов (в том числе вальпроевой кислоты) снижает экспрессию DNMT1 [31]. Более того, последние работы в этом направлении показали, что в мозге больных шизофренией повышенная экспрессия DNMT1 мРНК имеет место в ГАМК-ергических нейронах I, II и III, IV слоев коры головного мозга IX зоны Бродмана (префронтальная кора), хвостатом ядре, и скорлупе, тогда как при маниакально-депрессивном психозе — только в I и II слое коры IX зоны Бродмана [126, 127]. Специфичность зон повреждения и участие в процессе базальных ганглиев объясняет повышение активности симпатической нервной системы у некоторых больных шизофренией, с чем связывают развитие у них диабета, дислипидемии, гипертонии и ожирения (метаболический синдром) [111].

Рилин является относительно крупным белком внеклеточного матрикса. Его молекулярный вес — 420—450 kDa (3461 аминокислота). Синтезируясь ГАМК-ергическими нейронами коры, он является высокоафинным (в пикомолярных концентрациях) лигандом некоторых рецепторов (в том числе белка интегрина), запускающего каскад реакций, обеспечивающих образование связей между нейронами (преимущественно между пирамидальными нейронами и ГАМК-ергическими интернейронами коры) и миграцию нейронов из пролиферативной зоны вглубь мозга при кортикогенезе (формирование нейрональной сети индиви-

да) как в эмбриональном периоде (основной этап), так и в последующей жизни [23, 30, 100]. Рилин выполняет множество важных функций в развивающемся мозге — модулирует плотность дендритных шипиков в пирамидальных нейронах коры, регулирует ветвление дендритов и участвует в формировании длительных потенциалов нейронов [129]. Этот процесс интенсивно происходит, как уже отмечалось, в эмбриогенезе. У взрослых рилин принимает участие в развитии ЦНС, формируя структурные изменения, связанные с процессами памяти и репарацией мозга в случаях его повреждения [20, 129].

Механизм действия рилина связан с инициацией сигнального пути клетки путем воздействия на два поверхностных рецептора в области рафтов клеточных мембран — липопротеидов низкой плотности: рецептор липопротеидов очень низкой плотности (VLDLR, very low density lipoprotein receptor) и рецептор аполипопротеина Е типа 2 (ApoER2) (рис. 1). Связываясь с рецепторами, рилин активирует тирозин киназы Fyn и Src, что способствует фосфорилированию Tyrl98, Tyr220 и Tyr232 белка Dab1 (disabled) — ключевой реакции, необходимой для активации процессов окончательного позиционирования нейрона [114]. Путем эндоцитоза комплекс погружается в клетку, фосфотирозинсвязывающий домен Dab1 взаимодействует со специфическим участком цитоплазматического «хвоста» рилина — NPXY (N, аспарагин; P, пролин; X, любая аминокислота и Y, тирозин) и регулирует его внутриклеточный маршрут [84], участвует в образовании дендритов [89], модулирует клеточную адгезию и способствует целевой миграции нейронов [100]. Причем белок Dab1 играет ключевую роль в период формирования коры мозга [46, 84]. Мутации генов Reelin, Dab 1 или генов рецепторов VLDLR и ApoER2 в экспериментах на мышах дают одинаковый эффект нарушения архитектоники клеток в слоях коры мозга, что говорит об их принадлежности к одной сигнальной (тирозинкиназной) системе, ведущим звеном которой является рилин [114, 119]. В этом процессе также принимает участие белок LIS1 (lissencephaly-1), отсутствие которого приводит к тяжелой патологии — «гладкому мозгу». Он входит как некаталитическая субъединица в комплекс активируемого тромбоцитами фактора ацетилгидролазы 1В мозга (PAFAH1B, brain platelet-activating factor acetylhydrolase lb), который в ответ на взаимодействие рилина с рецептором VLDLR связывается с фосфорилированным белком Dab1, выходит из комплекса PAFAH1B и взаимодействует с микротубулами, являясь, таким образом, необходимым модулятором сигнального каскада рилина для внутриклеточных преобразований, межклеточных взаимодействий и, в конечном итоге, — формирования слоев коры мозга [48, 136].

Кроме того, рилин при участии киназ семейства Src и Dab1 способен регулировать активность NMBA(глутаматных)-рецепторов, потенцируя их пропускную способность для входа ионов кальция в клетку, что приводит к изменению фосфорилирования

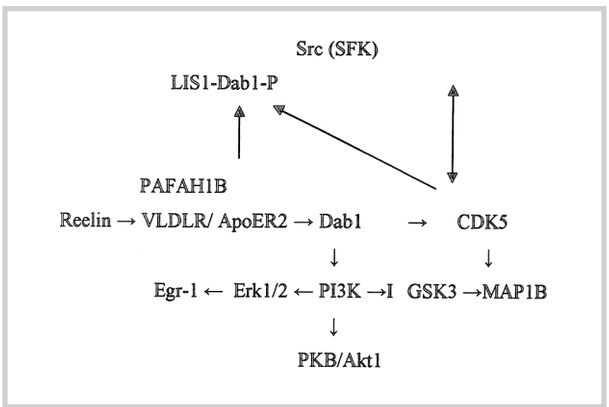



***Рис. 1.*** **Схема действия рилина.**
Объяснение в тексте.

(Ser 133) и транслокации в ядре фактора транскрипции — цАМФ-зависимого компонента связывания белка (CREB, cAMP-response element binding protein) [43, 113]. Процесс модулирования рилином активности постсинаптических NMDA-рецепторов чрезвычайно важен для формирования синапсов в период развития мозга и их пластичности во взрослом состоянии [48] роста нервных волокон и дендритогенеза, поддержания долговременного потенциала нейронов [79], формирования памяти и запоминания [129].

Изучение влияния процессов метилирования на активность гена и экспрессию рилина в культурах нервных клеток линии NT2 позволило установить, что блокирование ДНК метилтрансфераз и, следствие, гипометилирование ДНК, резко активирует (>20 раз) наработку клетками рилина [90]. Следовательно, основным контролем уровня этого белка является эпигенетическая регуляция гена Reln за счет метилирования CpG островков промотора гена [4]. Определение (методом гибридизации *in situ*) DNMT1 мРНК в различных слоях клеток фронтальной коры мозга человека показало ее повышенный уровень именно в ГАМК-ергических интернейронах слоя I префронтального отдела коры у больных шизофренией и отсутствие разницы в ГАМК-ергических интернейронах слоя V коры [106]. С другой стороны, увеличение наработки DNMT1 мРНК в нейронах приводит к гиперметилированию промоторов гена Reln и снижению уровня рилин-позитивных нейронов [26]. Интересно, что при шизофрении в ГАМК-ергических нейронах мозга увеличена (приблизительно в 2 раза) концентрация S-аденозилметионина [5, 52], что наряду с активацией экспрессии ДНК метилтрансферазы 1 в I, II и IV слоях коры (содержащие в основном ГАМК-ергические нейроны) способствует гиперметилированию промоторов генов, в том числе рилина, и декарбоксилазы глютаминовой кислоты 67 (GAD67) [52].

Ни рилин, ни DNMT1 мРНК не были обнаружены в пирамидных нейронах коры мозга [106], а у больных шизофренией в I, II, IV и V слоях нейронов коры головного мозга снижен уровень рилин мРНК-положительных клеток, тогда как уровень клеток DNMT1 мРНК-положительных клеток ниже у здоровых [26, 52]. Эти данные позволили сделать вывод о патогенности гиперметилирования промоторов именно гена рилина. Имеются данные об ультраструктурных изменениях олигодедроцитов (уменьшении их плотности и количества) в слое III коры мозга при шизофрении [58].

Еще одна важная деталь — рилин секретируется в виде дисульфидсвязанного димера, и генетическое нарушение олигомеризации делает его неспособным индуцировать Dab1 [4]. Вероятно, избыток гомоцистеина (Hcy) при определенных условиях может нарушать димеризацию белка и делать его функционально неактивным. К сожалению, такой эффект гомоцистеина пока не исследовался.

Кроме генов Reln, у больных шизофренией также найдены изменения метилирования промоторов генов GAD67 (ключевого фермента синтеза тормозного нейротрансмиттера — ГАМК), дофаминового рецептора D2 (DRD2), серотонинового рецептора — HTR2A (5-hydroxytryp-tamine receptor 2A) и гена мембраносвязанной COMT [3]. Что касается последней, то в нейронах в области левого полушария фронтальной коры мозга у больных шизофренией найдено понижение уровня метилирования промотора гена COMT, в результате чего его экспрессия соответственно повышена [5].

На основании приведенных данных была предложена биохимическая модель формирования картины изменений сети ГАМК-ергических нейронов мозга мышей, соответствующая таковой у больных шизофренией [26, 34]. Она основана на результатах введения метионина (5,2 ммоль/кг подкожно 2 раза в день) Reln±нокаутным мышам в течение 6—15 дней, что снижало уровень мРНК и синтез рилина и некоторых других белков во фронтальной коре и было связано с гиперметилированием промоторов их генов в ГАМК-ергических нейронах [26, 34, 90]. При этом контрольное введение животным других аминокислот, например глицина (13 ммоль/кг 2 раза в день в течение 15 дней), не оказывало эффекта на экспрессию генов и структуру нейросети [34].

Отмена метионина постепенно нормализовала уровень метилирования промоторов и количество рилина в нейронах PFC, а ингибирование ДНК метилтрансферазы 1 прокаинамидом предупреждало гиперметилирование промоторов при нагрузке метионином [34].

Многие фармакологические препараты оказывают влияние на процессы метилирования. Например, введение мышам вальпроата (2 ммоль/кг) (обладающего, по некоторым данным, ДНК-деметилазной активностью [34]) резко повышало уровень ацетилированных гистонов H3 в ГАМК-ергических интернейронах мозга и индуцировало деметилирование промоторов генов, в частности рилина и GAD67, что отражалось на связывании с этими участками ДНК специфических белков — MeCP2 и MBD2 (белки, связывающиеся с гиперметилированными CpG-участками ДНК) [34]. Если в норме уровень связывания MBD2 с промоторами генов рилина и GAD67 составляет около 7%, а MeCP2 — около 15%, то после 6 дней введения метионина показатель в промоторе рилина возрастал более чем на 200%, а совместное введение с вальпроатом предупреждало этот эффект. Использование других антиконвульсантов (имидазобензодиазепинов), не оказывавших влияние на процессы метилирования ДНК, не влияло на данный эффект метионина [34]. Внесение доксорубицина (ингибитор DNMT1) в культуру клеток предшественников нейронов (NT-2) в течение длительного времени значительно увеличивало экспресс рилина и GAD67 [71]. Эти данные указывают, что гиперметилирование ДНК и сопутствующее этому ремоделирование хроматина могут быть ключевым событием эпигенетического подавления экспрессии рилина и GAD67 в ГАМК-ергических нейронах коры мозга больных шизофренией. Это определяет направление поиска терапевтических средств для лечения этого заболевания.

Интересно, например, что повышение экспрессии гена рилина происходит при активации *in vitro* ретиноевой кислотой дифференцировки предшественников нейронов (культура клеток N12), что также связано со снижением уровня метилирования промотора гена. Внесение в среду трихостатина А (triehostatin A) — ингибитора гистон деацетилазы (HDAC) значительно повышало уровень рилина мРНК, что говорит о тесной связи процессов метилирования ДНК и ацетилирования/метилирования гистонов [8]. Было показано, что способностью ингибировать HDAC обладает вальпроат [86]. Вероятно, этот эффект лежит в основе его способности активировать деметилирование промотора и усиливать экспрессию рилина [23]. Стоит отметить, что вальпроат, благодаря своему свойству репрограммировать эпигеном, используется как противовирусный и противораковый препарат [44].

В последнее время были получены дополнительные данные о важной роли эпигенеза нейроглии (астроциты, олигодендроциты и микроглия) в развитии предрасположенности к шизофрении [82]. Для заболевания, помимо рилина и GAD67, характерно подавление активности многих генов и снижение интенсивности синтеза соответствующих белков в олигодендроцитах, участвующих в формировании архитектоники коры мозга и подкорковых структур [40]. Например, гена SOX10 [83], кодирующего специфический фактор транскрипции олигодендроцитов (контролирует активность многих генов дифференцировки и миелинизации [8]. Показано, что у больных шизофренией подавление экспрессии гена коррелирует с уровнем метилирования островков цитидин-гуанозин (CpG) ДНК в районе его локализации [62], тогда как генетические мутации SOX10 — не влияют ни на экспрессию гена, ни на уровень метилирования ДНК. Более того, установлено, что уровень метилирования SOX10 связан с уровнем экспрессии других генов, например фактора транскрипции дифференцировки олигодендроцита 1 и 2 (OLIG 1,2, oligodendrocyte lineage transcription factor) и основного белка олигодендроцитов, связанного с миелином (MOBP, myelin-associated oligodendrocyte basic protein), экспрессия которых также подавлена при шизофрении [8]. Кроме того, как показали исследования на клеточных культурах — процессы метилирования не влияли на экспрессию этих генов. Следовательно, как это и характерно для эпигенеза, метилирование SOX10 служит «кластерным» сигналом ответа определенного набора генов, приводящего к неадекватному ответу олигодендроцитов [62].

Считается, что в формировании эпигенома принимают участие гистоны и, хотя этот вопрос стал изучаться недавно, было установлено, что при шизофрении имеет место изменение процессов их метилирования. Например, в клетках префронтальной коры мозга больных значительно увеличивается (>30%) уровень метилированного гистона H3 (метил-аргинин 17, H3meR17), что ведет к изменению активности некоторых генов, в том числе активации гена фактора транскрипции — фактора ядра каппа Б (NF-kB), что характерно для воспалительных и антиапоптозных процессов [10]. Показана достоверная обратная корреляция между повышением метилирования H3R17 и снижением уровня мРНК генов, участвующих в синтезе полиаминов, митохондриальной цепи транспорта электронов и цикла трикарбоновых кислот [9].

Такая «неспецифичность» эпигенетических изменений дает повод предполагать, что они могут являться следствием внешних воздействий. Эпигенез очень чувствителен к действию факторов внешнего окружения. Изучение процессов метилирования при шизофрении показало, что у больных значительно повышен уровень основного донора метильных групп — S-аденозилметионина, гомоцистеина и метионина (в спинномозговой жидкости) и полиаминов (S-AM — ключевой субстрат их синтеза ) [39, 52]. Однако механизм, способствующий накоплению S-AM у больных шизофренией, до настоящего времени неизвестен.

В последние годы появились новые данные в пользу вирусной гипотезы этиологии шизофрении. Приводятся доказательства роли цитомегаловируса в развитии болезни [123]. Обнаружено много примеров взаимосвязи вирусной инвазии с процессами внутриклеточного метилирования. Так, было показано, что вирус гриппа, введенный беременным мышам, благодаря подавлению экспрессии рилина [38] нарушает миграцию нейронов гиппокампа и коры у плода, тогда как активность других генов, например нейрональной NO-синтазы (nNOS) или кальретинина, при этом повышается [37]. Найдено изменение экспрессии небольшого кислого фибриллярного белка глии (GFAP, glial fibrillary acidic protein; 50 kOa) — маркера глиоза и ответа астроцитов на повреждения ЦНС [38]. Последний интересен тем, что астроциты, продуцирующие GFAP, также принимают участие в регуляции миграции нейронов, синтезе белков внеклеточного матрикса и молекул адгезии, синтезе глутатиона и др. [83]. Кроме вируса гриппа человека, подобную реакцию вызывают вирусы герпеса, свинки, краснухи, болезни Борна, лейкемии (LP-BM$_5$), гепатита (A59) и HIV [24, 50, 68]. Интересно, что белок GFAP у человека исчезает в период полового созревания и авторы считают, что это связано опять же с активностью гена рилина [79]. Глиоз и повышенное содержание GFAP иногда находят у больных шизофренией [80]. Морфологические изменения некоторых отделов мозга (дорсолатеральной префронтальной коры), вызван-

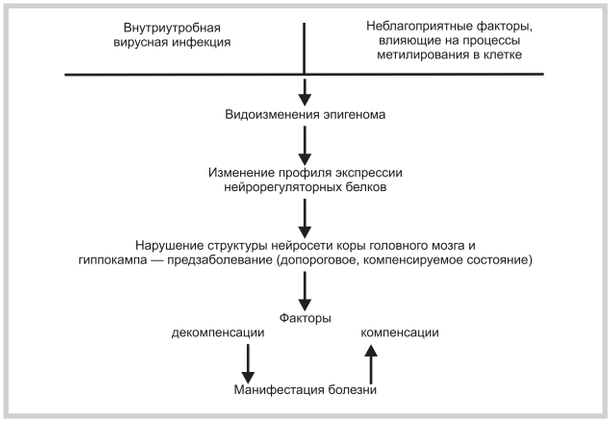



***Рис. 2.*** **Схема этиологии и патогенеза шизофрении.**

ные простейшим вирусом герпеса 1 (HSV1, herpes simplex virus 1), напоминают аналогичные изменения у больных шизофренией, тем более что у этих больных отмечается повышенный уровень антител к вирусу (HSV1 IgG) по сравнению со здоровыми [99]. Следует отметить, что Х-протеин вируса гепатита В (HBx) активирует экспрессию ДНК метилтрансферазы — DNMT1 с последующим гиперметилированием ДНК в участках промоторов генов [64] — эффект, напоминающий увеличение уровня DNMT1 мРНК в ГАМК-ергических нейронах при шизофрении [52].

Эти данные говорят о возможном вмешательстве вирусов в эпигеном «вирусвосприимчивых» клеток, что служит основой патогенеза многих заболеваний. Интересно, что в пользу вирусного эпигенетического «дирижера» говорят и многочисленные данные последних лет о влиянии вирусов на процесс метилирования ДНК [44]. Дальнейшие исследования в этом направлении являются перспективными в изучении патобиохимии шизофрении.

На основании приведенных результатов можно считать, что шизофрения, как и многие другие психические заболевания, не является следствием мутаций одного либо нескольких генов, а связана, скорее всего, с дефектом/нарушением механизмов эпигенетической регуляции генома, большую роль в которых играют процессы метилирования [5, 27]. Инициатором эпигенетических нарушений могут быть неблагоприятные факторы внешней среды и/или вирусная инфекция. В этом случае изменения уровня нейромедиаторов являются всего лишь «эхом» эпигенетических событий, а этиология и патогенез заболевания могут быть представлены в виде схемы, которая приведена на рис. 2.

Таким образом, исследования последних лет, в которых показана важность процессов трансметилирования и механизмов эпигенеза в этиологии шизофрении, проливают свет на некоторые механизмы развития шизофрении, открывая тем самым перспективы для разработки новых лекарственных препаратов и оптимизации терапевтических воздействий.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Наумов А.В.* Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. Журнал ГрГМУ 2007; 1: 4—7.
2. *Наумов А.В., Разводовский Ю.Е.* Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе болезни Альцгеймера. Журн неврол и психиат 2008; 108: 5: 99—104
3. *Abdolmaleky H.M., Smith C.L., Faraone S.V. et al.* Methylomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet 2004; 127: 1: 51—59.
4. *Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Russo A. et al.* Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet 2005; 134: 60—66.
5. *Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Faraone S.V. et al.* Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. Hum Mol Genet 2006; 15: 21: 3132—3145.
6. *Abe K., Kimura H.* The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. J Neurosci 1996; 16: 3: 1066—1071.
7. *Abel T., Zukin R.S.* Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders. Curr Opin Pharmacol 2008; 8: 1: 57—64.
8. *Aberg K., Saetre P., Jareborg N. et al.* A potential regulator of mRNA expression of human oligodendrocyte-related genes involved in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 19: 7482—7487.
9. *Akbarian S., Ruehl M.G., Bliven E. et al.* Chromatin alterations associated with down-regulated metabolic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Arch Gen Psychiat 2005; 62: 8: 829—840.
10. *Akbarian S., Huang H.S.* Molecular and cellular mechanisms of altered GAD1/GAD67 expression in schizophrenia and related disorders. Brain Res Rev 2006; 52: 2: 293—304.
11. *Antonova E., Sharma T., Morris R., Kumari V.* The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophr Res 2004; 70: 2—3: 117—145.
12. *Awata S., Nakayama K., Suzuki I. et al.* Changes in cystathionine gammalyase in various regions of rat brain during development. Biochem Mol Biol Int 1995; 35: 6: 1331—1338.
13. *Barrett R.M., Wood M.A.* Beyond transcription factors: the role of chromatin modifying enzymes in regulating transcription required for memory. Learn Mem 2008; 15: 7: 460—467.
14. *Benz B., Grima G., Do K.Q.* Glutamate-induced homocysteic acid release from astrocytes: possible implication in glia-neuron signaling. Neuroscience 2004; 4: 2: 377—386.
15. *Bergeron R., Imamura Y., Frangioni J.V. et al.* Endogenous N-acetylaspartylglutamate reduced NMDA receptor-dependent current neurotransmission in the CA1 area of the hippocampus. J Neurochem 2007; 100: 2: 346—357.
16. *Bonaccorso S., Marino V., Puzella A. et al.* Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. J Clin Psychopharmacol 2002; 22: 1: 86—90.
17. *Boog G.* Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114: 2: 130—136.
18. *Brown A.S., Bottiglieri T., Schaefer C.A. et al.* Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. Arch Gen Psychiat 2007; 64: 1: 31—39.
19. *Cannon M., Jones P.B., Murray R.M.* Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. Am J Psychiat 2002; 159: 7: 56—35.
20. *Carboni G., Tueting P., Tremolizzo L. et al.* Enhanced dizocilpine efficacy in heterozygous reeler mice relates to GABA turnover downregulation. Neuropharmacology 2004; 46: 8: 1070—1081.
21. *Carlsson A.* The neurochemical circuitry of schizophrenia. Pharmacopsychiatry 2006; 39: Suppl: S10—14.
22. *Carr O.B., Sesack S.R.* Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with niesoaccumbens and mesocortical neurons. J Neurosci 2000; 20: 10: 3864—3873.
23. *Carancho H.J., Dopeso-Reyes I.G., Loza M.X., Rodriguez M.A.* GABA, reelin, and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. Crit Rev Neurobiol 2004; 16: 1—2: 25—32.
24. *Chen X., Jhee K.H., Kruger W.D.* Production of the neuromodulator H2S by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine. J Biol Chem 2004; 279: 50: 52082—52086.
25. *Choi J., Liu R.M., Kundu R.K. et al.* Molecular mechanism of decreased glutathione content in human immunodeficiency virus type 1 Tat-transgenic mice. J Biol Chem 2000; 275: 5: 3693—3698.
26. *Costa E., Chen Y., Davis J. et al.* REELIN and Schizophrenia: A Disease at the Interface of the Genome and the Epigenome. Mol Interv 2002; 2: 1: 47—57.
27. *Costa E., Dong E., Grayson B.R. et al.* A. Epigenetic targets in GABAergic neurons to treat schizophrenia. Adv Pharmacol 2006; 54: 95—117.
28. *Coyle J.T.* The nagging question of the function of N-acetylaspartylglutamate. Neurobiol Dis 1997; 4: 3—4: 231—238.
29. *Cunningham M.G., Bhattacharyya S., Benes F.M.* Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. J Comp Neurol 2002; 453: 2: 116—130.
30. *D'Arcangelo G., Miao G.G., Chen S.C. et al.* A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. Nature 1995; 374: 6524: 719—723.
31. *Deutsch S.I., Rosse R.B., Mastropaolo J. et al.* Epigenetic therapeutic strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders: ready for prime time? Clin Neuropharmacol 2008; 31: 2: 104—119.
32. *Devlin A.M., Ling E.H., Peerson J.M. et al.* Glutamate carboxypeptidase II: a polymorphism associated with lower levels of serum folate and hyperhomocysteinemia. Hum Mol Genet 2000; 9: 19: 2837—2844.
33. *Do K.Q., Trabesinger A.H., Kirsten-Kruger M. et al.* Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. Eur J Neurosci 2000; 12: 10: 3721—3728.
34. *Dong E., Agis-Balboa R.C., Simonini M.V. et al.* Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 35: 12578—12583.

35. *El-Khodor B.F., Flores G., Srivastava L.K., Boksa P.* Effects of birth insult and stress at adulthood on excitatory amino acid receptors in adult rat brain. Synapse 2004; 54: 3: 138—146.
36. *Eto K., Kimura H.* The production of hydrogen sulfide is regulated by testosterone and S-adenosyl-L-methionine in mouse brain. J Neurochem 2005; 93: 6: 1633.
37. *Fatemi S.H., Emamian E.S., Kist D. et al.* Defective corticogenesis and reduction in Reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. Mol Psychiat 1999; 4: 2: 145—154.
38. *Fatemi S.H., Emamian E.S., Sidwell R.W. et al.* Human influenza viral infection in utero alters glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the developing brains of neonatal mice. Mol Psychiat 2002; 7: 633—640.
39. *Fiori L.M., Turecki G.* Implication of the polyamine system in mental disorders. J Psychiat Neurosci 2008; 33: 2: 102—110.
40. *Flynn S.W., Lang D.J., Mackay A.L. et al.* Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. Mol Psychiat 2003; 8: 811—820.
41. *Fujigaki S., Saito K., Sekikawa K. et al.* Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an IFN-gamma-independent mechanism. Eur J Immunol 2001; 31: 8: 2313—2318.
42. *Garcia-Bereguiain M.A., Samhan-Arias A.K., Martin-Romero F.J., Gutiérrez-Merino C.* Hydrogen sulfide raises cytosolic calcium in neurons through activation of L-type Ca2+ channels. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 1: 31—42.
43. *Ghosh A., Greenberg M.E.* Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. Science 1995; 268: 239—247.
44. *Gillet N., Florins A., Boxus M. et al.* Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. Retrovirology 2007; 6: 4: 18—49.
45. *Glantz L.A., Gilmore J.H., Lieberman J.A., Jarskog L.F.* Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. Schizophr Res 2006; 81: 1: 47—63.
46. *Gleeson J.G., Walsh C.A.* Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. Trends Neurosci 2000; 23: 8: 352—359.
47. *Goff D.C., Coyle J.T.* The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. Am J Psychiat 2001; 158: 9: 1367—1377.
48. *Gonzalez-Billault C., Del Rio J.A., Urena J.M. et al.* A role of MAP1B in Reelin-dependent neuronal migration. Cereb Cortex 2005; 15: 1134—1145.
49. *Grayson D.R., Chen Y., Costa E. et al.* The human reelin gene: transcription factors (+), repressors (–) and the methylation switch (+/–) in schizophrenia. Pharmacol Ther 2006; 111: 1: 272—286.
50. *Grima G., Benz B., Parpura V. et al.* Dopamine-induced oxidative stress in neurons with glutathione deficit: implication for schizophrenia. Schizophr Res 2003; 62: 3: 213—224.
51. *Groth R.O., Dunbar R.L., Mermelstein P.G.* Calcineurin regulation of neuronal plasticity. Biochem Biophys Res Commun 2003; 311: 4: 1159—1171.
52. *Guidotti A., Ruzicka W., Grayson B.R. et al.* S-adenosyl methionine and DNA methyltransferase-l mRNA overexpression in psychosis. Neuroreport 2007; 18: 1: 57—60.
53. *Haidemenos A., Kontis O., Gazi A. et al.* Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 2007; 31: 6: 1289—1296.
54. *Hemby S.E., Ginsberg S.D., Brunk B. et al.* Gene expression profile for schizophrenia: discrete neuron transcription patterns in the entorhinal cortex. Arch Gen Psychiat 2002; 59: 7: 631—640.
55. *Heresco-Levy U., Bar G., Levin R. et al.* High glycine levels are associated with prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia patients. Schizophr Res 2007; 91: 1—3: 14—21.
56. *Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S. et al.* Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. Brain 1992; 115: 5: 1249—1273.
57. *Heyes M.P., Saito K., Milstien S., Schiff S.J.* Quinolinic acid in tumors, hemorrhage and bacterial infections of the central nervous system in children. J Neurol Sci 1995; 133: 1—2: 112—118.
58. *Hof P.R., Haroutunian V., Friedrich V.L. et al.* Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. Biol Psychiat 2003; 53: 1075—1085.
59. *Hyde T.M., Ziegler J.C., Weinberger D.R.* Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. Arch Neurol 1992; 49: 4: 401—406.
60. *Ismail L., Sargent T., Dobson E.L., Pollycove M.* Altered metabolism of the methionine methyl group in the leukocytes of patients with schizophrenia. Biol Psychiat 1978; 13: 6: 649—660.
61. *Ito C.* The role of the central histaminergic system on schizophrenia. Drag News Perspect 2004; 17: 6: 383—387.
62. *Iwamoto K., Bundo M., Yamada K. et al.* DNA methylation status of SGX10 correlates with Its downregulation and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. J Neurosci 2005; 25: 22: 5376—5381.
63. *Javitt D.C.* Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions. Int Rev Neurobiol 2007; 78: 69—108.
64. *Jung J.K., Arora P., Pagano J.S., Jang K.L.* Expression of DNA methyltransferase 1 is activated by hepatitis B virus X protein via a regulatory circuit involving the pl6INK4a-cyclin Bl-CBK. 4/6-pRb-E2Fl pathway. Cancer Res 2007; 67: 12: 5771—5778.
65. *Kaifu T., Nakahara J., Inui M. et al.* Osteopetrosis and thalamic hypomyelinosis with synaptic degeneration in DAP12-deficient mice. J Clin Invest 2003; 111: 323—332.
66. *Kamoi K., Yamamoto K., Misawa A. et al.* SUV39H1 interacts with HTLV-1 Tax and abrogates Tax transactivation of HTLV-1 LTR. Retrovirology 2006; 3: 5—18.
67. *Karlsson H., Schroder J., Bachmann S. et al.* HERV-W-related RNA detected in plasma from individuals with recent-onset schizophrenia or schizoaffective disorder. Mol Psychiat 2004; 9: 1: 12—23.
68. *Kazda H., Taylor N., Healy B., Walker D.* Maternal, umbilical, and amniotic fluid concentrations of tryptophan and kynurenine after labor or cesarean section. Pediat Res 1998; 44: 3: 368—373.
69. *Khaitovich P., Lockstone H.E., Wayland M.T. et al.* Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution. Genome Biol 2008; 9: 8: R124.
70. *Kristiansen L.V., Huerta I., Beneyto M., Meador-Woodruff J.H.* NMBA receptors and schizophrenia. Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 1: 48—55.
71. *Kundakovic M., Chen Y., Costa E., Grayson B.R.* BNA methyltransferase inhibitors coordinately induce expression of the human reelin and glutamic acid decarboxylase 67 genes. Mol Pharmacol 2007; 71: 3: 644—653.
72. *Lakhan S.E., Vieira K.F.* Nutritional therapies for mental disorders. Nutr J 2008; 7: 2—7.
73. *Lane H.Y., Liu Y.C., Huang C.L. et al.* Sarcosine (N-niethylglycine) treatment for acute schizophrenia: a randomized, double-blind study. Biol Psychiat 2008; 63: 1: 9—12.
74. *Law A.J., Lipska B.K., Weickert C.S. et al.* Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 17: 6747—6752.
75. *Lee S.W., Hu Y.S., Hu L.F. et al.* Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells. Glia 2006; 54: 2: 116—124.
76. *Levenson J.M., Sweatt J.D.* Epigenetic mechanisms: a common theme in vertebrate and invertebrate memory formation. Cell Mol Life Sci 2006; 63: 9: 1009—1016.
77. *Lewis D.A., Lieberman J.A.* Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. Neuron 2000; 28: 2: 325—334.
78. *Lipton S.A., Kim W.K., Choi Y.B. et al.* Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-B-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 11: 5923—5938.
79. *Malenka R.C.* The long-term potential of LTP. Nat Rev Neurosci 2003; 4: 923—926.
80. *Markova E., Markov I., Revishchin A. et al.* 3B Golgi and image analysis of the olfactory tubercle in schizophrenia. Anal Quant Cytol Histol 2000; 22: 178—182.
81. *Mertens B., Wolf S., Tschuch C. et al.* Allelic silencing at the tumor-suppressor locus 13ql4.3 suggests an epigenetic tumor-suppressor mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 20: 7741—7746.
82. *Moises H.W., Zoega T., Gottesman I.I.* The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. BMC Psychiat 2002; 2: 8—21.
83. *Montgomery B.L.* Astrocytes: form, functions, and roles in disease. Vet Pathol 1994; 31: 145—167.
84. *Morimura T., Hattori M., Ogawa M., Mikoshiba K.* Disabledl regulates the intracellular trafficking of reelin receptors. J Biol Chem 2005; 280: 17: 16901—16908.
85. *Muglia P., Vicente A.M., Verga M. et al.* Association between the BBNF gene and schizophrenia. Mol Psychiat 2003; 8: 2: 146—147.
86. *Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M.* Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. Mol Psychiat 2006; 11: 2: 143—149.
87. *Neale J.H., Olszewski R.T., Gehl L.M. et al.* The neurotransmitter N-acetylaspartylglutamate in models of pain, ALS, diabetic neuropathy, CNS injury and schizophrenia. Trends Pharmacol Sci 2005; 26: 9: 477—484.
88. *Neugebauer R., Hoek H.W., Susser E.* Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. JAMA 1999; 282: 5: 455—462.

89. *Niu S., Renfro A., Quattrocchi C.C. et al.* Reelin promotes hippocampal dendrite development through the VLBLR/ApoER2-Bab 1 pathway. Neuron 2004; 41: 71—84.
90. *Noh J.S., Sharma R.P., Veldic M. et al.* DNA methyltransferase 1 regulates reelin mRNA expression in mouse primary cortical cultures. PNAS 2005; 102: 5: 1749—1754.
91. *Nuyt A.M., Szyf M.* Developmental programming through epigenetic changes. Circulat Res 2007; 100: 4: 452—455.
92. *Oberlander T.F., Weinberg J., Papsdorf M. et al.* Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. Epigenetics 2008; 3: 2: 97—106.
93. *Olszewski R.T., Wegorzewska M.M., Monteiro A.C. et al.* Phencyclidine and dizocilpine induced behaviors reduced by N-acetylaspartylglutamate peptidase inhibition via metabotropic glutamate receptors. Biol Psychiat 2008; 63: 1: 86—91.
94. *Orlikov A.B., Prakhye I.B., Ryzov I.V.* Kynurenine in blood plasma and BST in patients with endogenous anxiety and endogenous depression. Biol Psychiat 1994; 36: 2: 97—102.
95. *Peng C.H., Chiou S.H., Chen S.J. et al.* Neuroprotection by Imipramine against lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cells mediated by activation of BDNF and the MAPK pathway. Eur Neuropsychopharmacol 2008; 18: 2: 128—140.
96. *Philibert R., Gunter T., Hollenbeck N. et al.* No association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism with schizophrenia. Psychiat Genet 2006; 16: 5: 221—223.
97. *Picker J.D., Coyle J.T.* Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizo-phrenia? Harv Rev Psychiat 2005; 13: 4: 197—205.
98. *Plotski A.R., Naumov A.V., Doroshenko Y.M.* Plasma homocystein and birth defects. Acta Biochem Polonica 2007; 54: Suppl 4: 15.
99. *Prasad K.M., Shirts B.H., Yolken R.H. et al.* Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. Mol Psychiat 2007; 12: 1: 105—113.
100. *Qiu S., Weeber E.J.* Reelin signaling facilitates maturation of CA1 glutamatergic synapses. J Neurophysiol 2007; 97: 3: 2312—2321.
101. *Rakic P., Caviness V.S.* Cortical development: view from neurological mutants two decades later. Neuron 1995; 14: 6: 1101—1104.
102. *Regland B.* Schizophrenia and single-carbon metabolism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 2005; 29: 7: 1124—1132.
103. *Roessmann U., Velasco M.L., Sindley S.D. et al.* Glial fibrillary acidic protein in ependymal cells during development. An immunocytochemical study. Brain Res 1980; 200: 13—21.
104. *Roffman J.L., Weiss A.P., Deckersbach T. et al.* Interactive effects of COMT ValIQ8/158Met and MTHFR C677T on executive function in schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet 2008; 147: 6: 990—995.
105. *Roffman J.L., Weiss A.P., Purcell S. et al.* Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia. Biol Psychiat 2008; 63: 1: 42—48.
106. *Ruzicka W.B., Zhubi A., Veldic M. et al.* Selective epigenetic alteration of layer I GABAergic neurons isolated from prefrontal cortex of schizophrenia patients using laser-assisted microdissection. Mol Psychiat 2007; 12: 385—397.
107. *Saito K., Nowak T.S., Markey S.P., Heyes M.P.* Mechanism of delayed increases in kynurenine pathway metabolism in damaged brain regions following transient cerebral ischemia. J Neurochem 1993; 60: 1: 180—192.
108. *Schachner M., Bartsch U.* Multiple functions of the myelin-associated glycoprotein MAG (siglec-4a) in formation and maintenance of myelin. Glia 2000; 29: 2: 154—165.
109. *Schatz R.A., Stramentinoli G., Sellinger O.Z.* Decreased cerebral catabolism of [3H]histamine in vivo after S-adenosylmethionine administration. J Pharmacol Exp Ther 1981; 216: 1: 118—124.
110. *Schatz R.A., Wilens T.E., Sellinger G.Z.* Decreased transmethylation of biogenic amines after in vivo elevation of brain S-adenosyl-1-homocysteine. J Neurochem 1981; 36: 5: 1739—1748.
111. *Scigliano G., Ronchetti G., Girotti F.* Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease. Neurol Sci 2008; 29: 1: 15—21.
112. *Sharma R.P.* Schizophrenia, epigenetics and ligand-activated nuclear receptors: a framework for chromatin therapeutics. Schizophr Res 2005; 72: 2—3: 79—90.
113. *Shaywitz A.J., GreenbergM.E.* CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. Annu Rev Biochem 1999; 68: 821—861.
114. *Simo S., Pujadas L., Segura M.F. et al.* Reelin induces the detachment of postnatal subventricular zone cells and the expression of the Egr-1 through Erkl/2 activation. Cerebral Cortex 2007; 17: 294—303.
115. *St Clair D., Xu M., Wang P. et al.* Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. JAMA 2005; 294: 5: 557—562.
116. *Stahl Z., Belniaker R.H., Friger M., Levine J.* Nutritional and life style determinants of plasma homocysteine in schizophrenia patients. Eur Neuropsychopharmacol 2005; 15: 3: 291—295.
117. *Stone J.M., Morrison P.D., Pilowsky L.S.* Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia-a synthesis and selective review. J Psychopharmacol 2007; 21: 4: 440—452.
118. *Stone T.W., Darlington L.G.* Endogenous kynurenines as targets for drag discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 8: 609—620.
119. *Strasser V., Fasching B., Hauser C. et al.* Receptor clustering is involved in Reelin signaling. Mol Cell Biol 2004; 24: 3: 1378—1386.
120. *Szyf M.* Towards a pharmacology of DNA methylation. Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 7: 350—354.
121. *Szyf M.* DNA Methylation and demethylation as targets for anticancer therapy. Biochemistry 2005; 70: 5: 533—549.
122. *Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A.* Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res 2008; 102: 1—3: 1—18.
123. *Torrey E.F., Leweke M.F., Schwarz M.J. et al.* Cytomegalovirus and schizophrenia. CNS Drags 2006; 20: 11: 879—885.
124. *Ungvari Z., Csiszar A., Edwards J.G. et al.* Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhornocysteinemia: role of tumor necrosis factor-alpha, NAD(P)H oxidase, and inducible nitric oxide synthase. Arterioscler Thromb Vase Biol 2003; 23: 3: 418—424.
125. *Unoki M., Nakamura Y.* Methylation at CpG islands in intron 1 of EGR2 confers enhancer-like activity. FEBS Lett 2003; 554: 1—2: 67—72.
126. *Veldic M., Kadriu B., Maloku E. et al.* Epigenetic mechanisms expressed in basal ganglia GABAergic neurons differentiate schizophrenia from bipolar disorder. Schizophr Res 2007; 91: 1—3: 51—61.
127. *Volk D.W., Austin M.C., Pierri J.N. et al.* Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. Arch Gen Psychiat 2000; 57: 3: 237—245.
128. *Wang C., Anastasio N., Popov V. et al.* Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by phencyclidine causes the loss of corticostriatal neurons. Neuroscience 2004; 125: 2: 473—483.
129. *Weeber E.J., Beffert U., Jones C. et al.* Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. J Biol Chem 2002; 277: 42: 39944—39952.
130. *Wichers M.C., Maes M.* The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. J Psychiat Neurosci 2004; 29: 1: 11—17.
131. *Winterer G., Musso F., Beckmann C. et al.* Instability of prefrontal signal processing in schizophrenia. Am J Psychiat 2006; 163: 11: 1960—1968.
132. *Woo T.U., Walsh J.P., Benes F.M.* Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. Arch Gen Psychiat 2004; 61: 7: 649—657.
133. *Yamada K., Gerber D.J., Iwayama Y. et al.* Genetic analysis of the calcineurin pathway identifies members of the EGR gene family, specifically EGR3, as potential susceptibility candidates in schizophrenia. PNAS 2007; 104: 8: 2815—2820.
134. *Yasunaga J., Taniguchi Y., Nosaka K. et al.* Identification of aberrantly methylaited genes in association with adult T-cell leukemia. Cancer Res 2004; 64: 17: 6002—6009.
135. *Zammit S., Lewis S., Gunnell D., Smith G.D.* Schizophrenia and neural tube defects: comparisons from an epidemiological perspective. Schizophr Bull 2007; 33: 4: 853—858.
136. *Zhang G., Assadi A.H., McNeil R.S. et al.* The Pafah 1b Complex Interacts with the Reelin Receptor VLDLR. Gastroenterology 2007; 132: 4: 1476—1494.