

ПРОБЛЕМЫ ПРЕДПОСЫЛОК ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Резник, Г.П. Костюк, А.Н. Ханнанова

ГБУЗ «Психиатрическая больница №3 им. В.А. Гиляровского, ФГБОУ высшего профессионального образования «Московский государственный университет пищевых производств»

Несмотря на то, что шизофрения еще с конца XIX века относится к так называемым эндогенным, то есть наследственно-дегенеративным, психическим расстройствам [13, 15], и даже при том, что во второй половине прошлого века с помощью методов медицинской генетики установлено ведущее значение наследственного фактора в ее развитии и клиническом оформлении [2, 16, 34, 39], непосредственные геномные предпосылки шизофрении долгое время оставались неясными. Осознание наследственно-биологической этиологии шизофрении, а также очевидные успехи генетических исследований в других областях медицины определили возрастающий интерес к изучению возможных генетических вариаций, ответственных и за развитие шизофрении. Так, только в 2014–2015 годах, по данным сайта Национальной медицинской библиотеки США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), из 6 429 научных публикаций по проблеме шизофрении 960 (15%) содержат данные о генетических основах этой болезни.

Сам по себе поиск непосредственных генетических причин шизофрении начат не так давно. Некоторые гипотезы не оправдались: так, например, попытка выявления одного определенного локуса или одной хромосомы, которая отвечает за возникновение болезни и обнаружение которой позволило бы с уверенностью поставить диагноз, не увенчалась успехом. Другой, пока не доказанной гипотезой, является предположение о множестве разных генов, которые в определенной комбинации вносят вклад в развитие заболевания, запуская патогенетические механизмы, которые приведут к развитию шизофрении. По всему миру в научных центрах ведется поиск рассеянных генетических мутаций и их ассоциаций, которые были бы надежно связаны с риском развития шизофрении. Сейчас становится ясным, что проблема сложнее, чем представлялось ранее, так как одни и те же генетические мутации могут стать причиной не только шизофрении, но и других

эндогенных психозов, а также аутизма, эпилепсии, умственной отсталости [4, 22, 34].

По мере развития технологий молекулярной генетики основным подходом в изучении этиологии шизофрении стал поиск генов-кандидатов. Их в настоящее время насчитывается несколько тысяч. Например, база данных SZGene (<http://www.szgene.org>) содержит в своем списке 1406 генов-кандидатов, а также еще 700 генов, причастность которых проверяется в настоящее время [32]. С помощью методики GWAS (Genome Wide Association Study) установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, иногда называемыми «локусами риска шизофрении» [35]. Программа GWAS (Genome Wide Association Study) – это полногеномное исследование ассоциаций, которое позволяет установить вероятные общие генетические варианты аллелей генов у большого числа индивидов, которые связаны с конкретными фенотипическими признаками (качественными и количественными). Однако GWAS не смогло воспроизвести ассоциации со всеми установленными ранее генами-кандидатами шизофрении. Поэтому обсуждается, достаточна ли широкогеномная статистика для окончательного решения о связи гена с шизофренией. В любом случае, GWAS определило ряд новых мутаций, не известных ранее [30].

История поиска генетических причин шизофрении пока небогата выдающимися открытиями. Однако, в 2015 году было закончено самое большое исследование, включающее 28 799 больных с диагнозом шизофрения, которое с высокой достоверностью определило наличие однонуклеотидного полиморфизма (замены одного азотистого основания на другое в структуре ДНК) в гене, отвечающем за синтез основных белков главного комплекса гистосовместимости (МНС) – компонента комплимента С4. Поскольку МНС является основным функци-

ональным компонентом иммунитета, была доказана связь шизофрении с нарушениями в иммунной системе [36].

В целом же результаты проводимых исследований указывают на то, что процесс изучения генетической этиологии шизофрении находится на начальных этапах.

Настоящий обзор будет полезен практикующим специалистам в области психиатрии для ознакомления с основными теориями этиопатогенеза шизофрении, методами генетических исследований и перспективами научного поиска генетических основ данного заболевания.

Общая характеристика мутаций, встречающихся при шизофрении

При шизофрении выявлены относительно частые по сравнению со здоровыми людьми различные хромосомные aberrации (утраты и перестройки целых хромосом или их значительных участков) и структурные нарушения в пределах отдельных генов:

Хромосомные мутации:

- геномная анеуплоидия (изменение набора половых хромосом), которая объясняет повышенную частоту среди больных шизофренией такой сопутствующей хромосомной патологии, как синдром Шерешевского-Тернера, синдром полисомии по X-хромосоме у женщин или развитие симптомов шизофрении у больных с синдромом Клайнфельтера;

- мозаичная (встречающаяся в отдельных клетках) аутомная анеуплоидия (т.е. численные аномалии линейных, неполовых хромосом) в клетках головного мозга с суммарной частотой, превышающей 10% нейронов. Среди них, например, мозаичная анеуплоидия хромосом 1 и 18, которая выявлена при молекулярно-цитогенетическом исследовании постмортальных тканей головного мозга пациентов, страдавших шизофренией. Эти данные, полученные отечественными учеными, были положены в основу теории хромосомной нестабильности, то есть высокого риска при шизофрении характерных мутаций в линиях клеток отдельных участков головного мозга [5, 7].

Точечные мутации в генах [40]:

- замены нуклеотидов или однонуклеотидные полиморфизмы (single number polymorphism, SNP), которые представляют собой межиндивидуальные отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме разных людей или в гомологичных хромосомах индивида. Следует отметить, что в каждом гене может присутствовать несколько сотен пар нуклеотидов, в то время как подобная вариация затрагивает всего одну из них;

- вариации числа копий (copy number variant, CNV), то есть изменение количества пар нуклеотидов или более крупных участков ДНК (последовательностей нуклеотидов, целых генов или даже комбинаций генов). Под вариациями числа копий

обычно подразумевают дубликации (duplication) нуклеотидов или больших участков ДНК, мультиаллельные и комплексные вариации числа копий, представляющие собой многократное умножение единичных или парных участков ДНК. С некоторыми оговорками к ним относятся также случаи стирания или делеции (deletion) пар нуклеотидов или участков ДНК, инсерции (вставки) дополнительных нуклеотидов или участков ДНК, а также инверсии (изменения последовательности) нуклеотидов.

Выявленные у больных шизофренией изменения строения ДНК характеризуются несогласованностью: среди генов-кандидатов нет несомненных генов предрасположенности (аллелей восприимчивости). То есть нельзя уверенно утверждать, что изменения именно в этом гене в точности отвечают за интересующий нас фенотипический признак – развитие шизофрении. Гены-кандидаты могут встречаться всего у 1–5% больных, отношение шансов у известных нам SNP редко достигает значения 1,20. Это означает, что каждый по отдельности вариант имеет очень небольшое влияние на риск шизофрении [30]. Обнаруживаемые генетические варианты отличаются у людей разного возраста, пола, расы, представителей одного этноса, что свидетельствует в пользу существенной разнородности генетического основания шизофрении [9, 33, 38, 39]. Все перечисленное дает основание предполагать, что различные генетические отклонения вызывают широкий спектр патологических механизмов, которые могут проявиться в разном возрасте, под влиянием разнообразных внешних провоцирующих факторов и в самом разнообразном сочетании, что и определяет широту клинической картины эндогенных психозов. Кроме того, многообразие, случайное распространение, малая величина генетических отклонений объясняют то, что на ход наследования шизофрении не распространяются законы Менделя, и на практике мы не можем уверенно прогнозировать развитие шизофрении в каждом конкретном случае даже при наличии больных родителей. Более того, встречается огромное количество спорадических случаев шизофрении, когда заболевает ребенок абсолютно здоровых родителей, у которых в родословной не прослеживается никаких психических отклонений.

Многие из ассоциированных с шизофренией изменения ДНК прослеживаются в генах, которые определяют самые различные биологические процессы:

- закладку, развитие и метаболизм клеток нервной системы (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов);

- нейротрансмиссию (активность нейромедиаторов, чувствительность рецепторов, работу белков-транспортеров, синаптическую пластичность);

- клеточное дыхание;

- передачу нервного импульса (функционирование ионных лиганд- и потенциал-зависимых каналов) [17, 22, 35, 40].

Наконец, как уже говорилось ранее, у больных шизофренией выявляются мутации в генах, экспрессия которых происходит в тканях, участвующих в иммунитете. Это подтверждает гипотезу середины 20-го века о том, что шизофрения связана с патологией иммунной системы [6, 14, 36]. Таким образом, гены, в которых найдены ассоциированные с шизофренией варианты полиморфизма, кодируют чрезвычайно разнообразные стороны жизнедеятельности клеток организма. Возможно, в этом кроется одна из причин сложности описания патогенеза самого заболевания.

К множеству загадок происхождения шизофрении следует также отнести тот факт, что лишь небольшая часть найденных изменений ДНК, находится в так называемых экзонах – участках ДНК, которые отвечают за синтез белков и достоверно представляют собой установленные смысловые замены нуклеотидов. Напротив, большинство примеров SNP затрагивают гены интронов, эффекты которых или не известны или выполняют «некодирующие» функции, например, проявляют свои эффекты во взаимодействии с другими генами, управляя этапами их экспрессии: транскрипцией, трансляцией, сплайсингом РНК, посттрансляционной модификацией белков [30]. То есть гены, в которых содержатся ассоциирующиеся с шизофренией структурные варианты, выполняют разные функции, и их полиморфизмы могут иметь разное значение в этиологии (вполне возможно, не всегда патогенное). Они могут как способствовать проявлению фенотипического признака – в нашем случае болезни, так и выполнять протективную функцию, подавляя эффекты мутаций структурных генов. Считается, что гены могут быть структурными по отношению к одному признаку, например, участвовать в развитии шизофрении, и, одновременно, протективными по отношению к другим патологическим процессам. Поэтому одна из важных задач – выяснить, какие гены кодируют синтез белков и запускают цепь биологических механизмов, а какие – управляют экспрессией других генов [30].

Возможные механизмы нарушений ДНК при шизофрении

Результатом взаимодействия между разными генами может быть отсутствие клинических проявлений болезни, легкое течение, не проявление ее в каких-то благоприятных условиях или возникновение лишь под воздействием дополнительного внешнего фактора (например, алкоголя или наркотиков), который запускает развитие этой болезни. Такая форма взаимодействия генов (или точнее их вариантов) называется эпистазом. Таким взаимодействием, вероятно, объясняется редкое проявление у больных шизофренией ревматоидного артрита: гены уязвимости для шизофрении предположительно выступают в качестве протективных генов в отно-

шении ревматоидного артрита [17]. Эпистатическим механизмом также можно объяснить выдвинутую Н.Еу [23] гипотезу, что позитивные симптомы представляют собой своеобразный механизм возмещения первичного ущерба, или как раньше его называли немецкие авторы, «основного расстройства» (Grundstörung), психопатологическим выражением которого, скорее всего, являются негативные симптомы шизофрении. В подтверждение данной теории N.Doï и соавт. [22] указал, что в процессе развития психотического приступа, который, по его мнению, в основе своей является одновременным нарушением клеточного дыхания и оксидативным стрессом, эпистатические гены определяют антиоксидантную защиту, в которую вовлечены дофаминовая трансинаптическая активация и NMDA-рецепторы. В результате во время приступа шизофрении мы имеем одновременное проявление и негативных симптомов, и продуктивной психопатологической симптоматики, которая не только маскирует главные структурные изменения, но и является внешним клиническим проявлением компенсаторных механизмов. В клинической практике давно замечено, чем ближе картина обострения к так называемой флоридной (цветущей) шизофрении, тем меньше выражен после приступа дефект [19].

Противоположными вариантами генного взаимодействия являются полимерия и комплементарность. Полимерия – это взаимодействие неаллельных генов, каждый из которых влияет на проявление одного и того же признака, и степень его проявления зависит от количества взаимодействующих генов и того, какую функцию попутно выполняет каждый из них. Комплементарность – это сочетанное действие неаллельных генов, которые лишь во взаимодействии обуславливают биологический механизм или новое фенотипическое проявление. Вполне возможно, что отличия клинической картины, тяжести течения и исходов шизофрении могут быть следствием эпистазиса и комплементарности [30].

Еще один феномен, который проявляется в клинической картине шизофрении – это плейотропия. Это уже не форма взаимодействия генов, а способность одного гена определять несколько фенотипических признаков. Плейотропией можно объяснить давно замеченные у больных шизофренией учащение позднего токсикоза беременности, диабета, относительно частое рождение мертвых детей [20].

Теории «эволюционного парадокса» шизофрении

Странность шизофрении как болезни заключается не только в причудливой клинической картине, многообразии вариантов динамики и индивидуальных различий тяжести проявлений и исхода, непредсказуемости риска возникновения и неодинаковой чувствительности к лечению. Ко всему этому добавляется эволюционный парадокс, заклю-

чающийся в сохранении болезненности населения разных стран в разное время в пределах 1%. Процент больных постоянен, несмотря на сильную негативную селекцию вследствие естественного отбора, и он довольно быстро восстановился после «искусственной селекции» – избирательного истребления психически больных в нацистской Германии [25].

Очевидно, что биологическими условиями постоянства распространенности шизофрении, с одной стороны, является естественный отбор и в результате его отсутствие потомства в тяжелых и рано манифестировавших случаях болезни, а с другой – наличие устойчивого патогенного потенциала популяции с восполнением в фенотипическом проявлении новых поколений скрытой предрасполагающей наследственности.

В качестве частных биологических причин устойчивой болезненности шизофренией приводят следующие факты [22]:

- давление сверху, препятствующее росту болезненности: в среднем больные шизофренией, и особенно мужчины, значительно реже здоровых дают потомство, так как, во-первых, они обычно рано заболевают, страдают более тяжелыми формами болезни, из-за чего перестают быть привлекательными для здоровых женщин, во-вторых, по каким-то еще неизвестным причинам больным шизофренией мужчинам свойственна пониженная фертильность;

- постоянство, поддерживающее болезненность: сохранная способность давать потомство у многих психически больных женщин, которые заболевают позже, чаще болеют периодическими формами с лучшими ремиссиями.

- давление снизу, обуславливающее восстановление патологии: повышенная способность к деторождению у здоровых сестер психически больных, от которых чаще наследуется шизофрения и расстройство личности шизоидного круга.

В свою очередь, указанные биологические факторы восстановления шизофрении в популяции имеют свои генетические основания. Есть три наиболее убедительные генетические теории поддержания и восстановления числа больных шизофренией в популяции [22].

Первая теория – это так называемый полигенный мутационно-селекционный баланс. Ее суть сводится к представлению о том, что в каждом конкретном случае шизофрения является следствием индивидуальной комбинации и взаимного влияния множества генетических вариантов. Они запускают широкий спектр нейрофизиологических процессов, которые, в свою очередь, взаимодействуя друг с другом и подвергаясь влиянию среды, создают оригинальную, присущую конкретному пациенту, клиническую картину шизофрении. Причем в этом случае пациент имеет неповторимый набор вариантов генетических мутаций, наследуемых от родителей и/или появившихся *de novo*, вследствие этого, пациент характеризуется присущей только ему психопатологической

картиной расстройств шизофренического круга, и в свою очередь передает по наследству потомству уже другую индивидуальную генетическую матрицу. Она меняется за счет генома второго родителя, сохранения и выпадения тех или иных генетических вариаций обоих родителей, генного взаимодействия. В результате новый набор генетических вариантов по-новому встраивается в патофизиологический процесс и определяет новое проявление фенотипического признака. Эта теория объясняет усиление риска болезни в связи с инбридингом и с внешними, экзогенными факторами – травмой мозга, токсическим воздействием, психогениями. Ею также объясняют довольно равномерное и схожее в разных популяциях соотношение числа лиц шизоидного круга (3–5%), с шизотипическими расстройствами (1,3%) и шизофренией (в пределах 0,7–0,9%) [22, 31].

Вторая генетическая теория поддержания постоянства шизофрении в популяции – это комбинированная нуклеарно-митохондриальная модель полигенных мутаций. Суть ее в том, что в этиологии шизофрении принимают участие множественные генетические вариации митохондриальной ДНК, которые по своей частоте превосходят нуклеарные и, в отличие от нуклеарных, наследуются по женской линии. Вместе с тем, порог или риск проявлений болезни в основном определяется генетическими вариациями нуклеарной ДНК. Эта теория объясняет взрыв фенотипических проявлений (возникновение болезни), происходящий вопреки негативной селекции: его источником становятся здоровые женщины-сублинги больных шизофренией, которые являются носителями матрицы болезни [22].

Третье объяснение восстановления числа больных шизофренией в популяции – это возникновение *de novo* мутаций (впервые возникших, новых мутаций). Их появление не только обеспечивает постоянство распространенности шизофрении, но и обуславливает спорадические случаи этого заболевания. Речь идет о таких генетических вариациях, которые не переданы по наследству, а возникли именно у данного индивида. У этих мутаций есть свои особенности: 1) они не прошли эволюционной селекции и поэтому чаще оказываются т.н. «вредными мутациями», способными запустить наиболее тяжелые формы той или иной болезни; 2) они часто локализуются в важных доменах генов развития [42, 43]; 3) они часто представляют собой вариации числа копий (CNV), которые, в отличие от SNP, всегда создают повышенный риск шизофрении [30]. Данная теория объясняет, почему у здоровых родителей, наследственность которых также не отягощена, ребенок может заболеть шизофренией, включая ее злокачественные формы.

Действительно, больше всего новых спонтанных мутаций прослеживается у больных шизофренией без наследственной отягощенности (в т.н. спорадических или ненаследственных случаях) [42, 43]. Их

находят в 10% всех спорадических случаев шизофрении, в частности, микроделеции локуса 22q11.2 могут объяснять 1–2% ненаследственных случаев шизофрении [8, 11, 12]. У таких больных имеются характерные клинические особенности (проявления когнитивного дефицита и легкая задержка умственного развития, плохая переносимость антипсихотиков, необходимость комбинированной терапии и электросудорожной терапии), а также визуализируются структурные изменения головного мозга (уменьшение объема мозга, полимикрогирия, изменения полости пятого желудочка головного мозга). Новые мутации также часто обнаруживают в гене ARC (гене активно-регулируемого цитоскелет-ассоциированного протеина, 8q24.3), который определяет нейропластичность, участвует в формировании NMDA-рецептора, а также отвечает за эндцитоз в AMPA-рецепторе.

Таким образом, множество редких малых (затрагивающих одну или несколько пар нуклеотидов) структурных вариантов и мутаций, в том числе новых, в совокупности определяют этиологию шизофрении и объясняют то, что ей присуща не только наследуемость, но и спорадическое возникновение [10, 26, 27, 42, 43].

К сожалению, до сих пор не ясно, почему именно при шизофрении и расстройствах аутистического спектра *de novo* мутации обнаруживаются так часто. Высказывается мнение, что новообразовавшиеся мутации происходят в горячих точках мутагенеза, ассоциированных с развитием головного мозга, и в тех аллелях, которые экспрессируются в зародышевых линиях (половых клетках) [8].

Современное видение генетической природы шизофрении

В качестве обобщения данных о генетических изменениях при шизофрении следует подчеркнуть, что на нее распространяется следующее правило: «редкая болезнь – один частый аллель, частая болезнь – много редких генетических вариантов». Так, в отличие от относительно редких генетических заболеваний, при которых всегда или часто отмечается одна или небольшое число мутаций в одних и тех же генах, при шизофрении имеет место множественные изменения ДНК, затрагивающих разные аллели [17, 33].

С шизофренией ассоциированы разнообразные генетические изменения, которые:

- 1). множественны – их много у каждого отдельного пациента и они рассеяны по геному;
- 2). несогласованны – могут обнаруживаться или не обнаруживаться у каждого пациента с изучаемым фенотипическим признаком;
- 3). редкие – каждый по отдельности вариант редко встречается во всей популяции;
- 4). «малые» – затрагивают одну или несколько пар нуклеотидов, что создает проблему их поиска;

5). часто новые – то есть образовались у данного индивида, а не переданы по наследству;

6). прослеживаются в нуклеарной и митохондриальной ДНК;

7). локализуются в участках, отвечающих за развитие нервной системы.

В связи с выявлением большого количества разнообразных мутаций, особенно новых, высказывается гипотеза о существовании у больных шизофренией генетической нестабильности [7, 10, 37]. С одной стороны, существование геномной нестабильности создает проблему, вызывая различные виды патологии. С другой, когда интенсивность воздействия внешних факторов увеличивается, генетическая нестабильность позволяет продуцировать огромное количество вариаций, из которых естественной селекцией отбираются удачные, которые приспособливают вид к изменившимся условиям. Согласно такому предположению, шизофрения – это своеобразная расплата за ускоренную эволюцию психики.

Важным представляется вопрос о том, как изменения ДНК реализуются в патогенезе шизофрении. В связи с этим необходимо отметить, что частный биологический механизм, закодированный в геноме, реализуется в цепи взаимодействующих физиологических процессов, которые происходят в условиях воздействия внешней среды. На клиническом фасаде мы можем получить или не получить финальное проявление этих взаимодействий, своего рода результирующую реакцию организма (в психиатрии – это поведение). Шизофрения, как и другие болезни, развивается, когда вклад генетических и внешних факторов превышает некий порог [24, 28]. Поэтому ошибкой было бы считать, что гены неизбежно экспрессируются в цепи белковых превращений, которые завершаются проявлением фенотипического признака. Наличие генно-фенотипической ассоциации всего лишь подразумевает наличие риска, а не жесткую ответственность гена за конкретное фенотипическое выражение [35].

Более того, по мнению S.Ripke и соавт. [35], сами по себе генетические вариации не могут объяснить, каким образом они повышает риск шизофрении. Еще более категорично на этот счет высказывается P.J.Harrison [30]: «Даже статистически обоснованная ассоциация гена с фенотипом сама по себе ничего не дает ни функциональному пониманию, ни терапии. Только раскрытие биологии гена и механизма образования риска шизофрении позволит определить потенциал генетической вариации». Вместе с тем открытия генетики показывают ключевые генные сети, вероятные биохимические пути; фокусируют исследования в нейробиологии и психофармакологии; влияют на диагностические парадигмы (например, отдавая приоритет изучению дименсий или традиционных для отечественной школы психопатологических регистров) [18, 30].

В этой связи весьма интересной представляется предложенная N.Craddock и M.J.Owen [18] гипотеза реализации структурных вариантов ДНК посредством кодирования нейрофизиологических механизмов, которые образуют нейронные модули, взаимодействующие с факторами внешней среды. В результате на клиническом фасаде проявляются группы симптомов, имеющие разную степень коморбидности, которые образуют так называемые дименсии психической патологии. Они-то и кладутся в основу современных подходов к диагностике различных психических расстройств.

Еще одна гипотеза патогенеза шизофрении была предложена N.Doи и соавт. [22]. В ней утверждается, что основная этиологическая причина шизофрении – генетическая нестабильность в нуклеарной и митохондриальной ДНК, которая ведет к дисфункции митохондрии, то есть к нарушению тканевого дыхания и возникновению оксидативного стресса. Нарушение клеточного дыхания определяет дефект развития нервных тканей и когнитивные нарушения, а оксидативный стресс провоцирует повышенную активность дофаминовой системы и в результате развитие психотической симптоматики.

Актуальным остается вопрос ассоциации между изменениями ДНК и различными клиническими и субклиническими проявлениями шизофрении, а также экспериментальная проверка уже установленных связей между ее патогенетическими звеньями. Уже сейчас отмечается, что мы не имеем данных об ассоциациях мутаций ДНК с классическими крепелиновскими формами шизофрении [30]. Все еще мало изученными остаются связи генетических полиморфизмов с отдельными частными проявлениями эндогенных психозов. Однако уже к настоящему времени отечественными и зарубежными исследователями сделаны некоторые интересные находки в этом направлении. Так, получены данные, что полиморфизм гена переносчика серотонина SERT (SLC6A4) связан с нарушением распознавания мимических эмоций при шизофрении, независимым от нейрокогнитивного дефицита, выраженности симптомов и личностной тревожности [1]. Отклонения в гене альфа-субъединицы натриевого канала II типа (SCN2A) влияет на общие когнитивные способности и эффективность коры головного мозга у больных шизофренией и их незатронутых болезнью братьев [21]. Найдены ассоциации одного из вариантов гена 2',3'-циклонуклеотид 3'-фосфодиэстеразы (CNP) с психопатологической симптоматикой, включающей кататонию, депрессию, тревогу, проявления аутизма с нарушением социальных взаимодействий и интереса к окружающему (объединенная в депрессивно-кататонический синдром, схожий с описанием случаев хронической люцидной кататонии) у больных шизофренией, а также при дегенерации аксонов во фронтальном отделе мозолистого

тела, полученной в эксперименте у мышей [29]. Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) связан с проявлениями агрессии при шизофрении [38]. Недавно обнаружена ассоциация одного из вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с позитивными психопатологическими симптомами, включающими многие проявления синдрома Кандинского-Клерамбо (симптомы вклидывания и отнятия мыслей, бред воздействия и вербальные галлюцинации) при отсутствии влияния на риск заболеть шизофренией [4, 43]. Наконец, недавняя находка – полиморфизм гена компонента комплимента C4 основного комплекса гистосовместимости, белок которого в ЦНС вовлечен в процесс нейронального праунинга, то есть созревания и роста аксонов нервных клеток, имеет ассоциацию с клинической картиной дезорганизованного мышления [36]. Приведенные данные позволяют высказать предположение о различии генетических основ непосредственного риска возникновения шизофрении и наличия ее частных психопатологических проявлений. В результате будущих молекулярно-генетических исследований мы надеемся получить не просто достоверные клинические маркеры и границы психических расстройств, но в современном смысле определение нозологических форм с ясным пониманием этиологии, патогенеза, эффективных на разных этапах болезни дифференциально-диагностических критериев, надежных патогенетических методов лечения.

По мнению G.Costain и A.S.Bassett [17], дальнейшее изучение генетических основ психической патологии со временем позволит не только уточнить этиологию и патогенез, но и вывести на новый уровень диагностику и прогноз шизофрении, сделать ее терапию более своевременной, избирательной, индивидуально подобранной и безопасной, улучшить качество профилактических мероприятий и эффективность реабилитации.

В обозримой перспективе совместная работа генетиков и психиатров позволит лучше систематизировать предмет исследования (например, выбрать наиболее важные составляющие патогенеза, без понимания которых нельзя решить вопрос, что делать с мутациями), оптимизировать проектирование и проведение научных исследований, в том числе клинических испытаний, может открыть новые возможности в разработке средств биологической терапии (в том числе генной) и даже психосоциальных интервенций [30].

Заключение

Результаты молекулярно-генетических исследований шизофрении последнего десятилетия позволяют сформулировать ряд самых общих выводов:

а) не существует бесспорных и однозначных изменений в определенных локусах ДНК, приводящих к классической клинической картине шизофрении,

то есть нет однозначной генетической причины этой болезни;

б) предрасположенность к заболеванию, его риск увеличивают как множественные несогласованные редкие мутации, переданные по наследству, так и новые мутации, которые отличаются значительным патогенным потенциалом;

в) генетические отклонения проявляются лишь во взаимодействии, которое происходит по внутригеномным и эпигенетическим механизмам, в процессе интеракций биохимических путей экспрессии генов, и, наконец, лишь в результате взаимодействия организма с условиями внешней среды;

в) влияние генетических факторов на возникновение и клиническое развитие шизофрении затруд-

нено из-за сложностей в определении биохимических путей, объясняющих появление того или иного поведенческого признака с точки зрения ассоциации «ген-признак».

Однако результаты генетических исследований дают объяснение и прочные биологические основы, на которых могут строиться следующие этапы исследований. Так, последовательно интегрируя геномику с протеомикой, разрабатываются новые аналитические и биоинформационные инструменты, позволяющие понять, каким образом гены взаимодействуют друг с другом и с окружающей средой, а также как вариабельность генов на самом деле формирует патофизиологию шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева В.И. и соавт. Влияние полиморфизма 5-HTTLPR переносчика серотонина на распознавание мимически выражаемых эмоций при шизофрении // Журн. неврол. и психиатр. 2014. № 1. С. 42–47.
2. Варганян М.Е. Генетика психических заболеваний // Руководство по психиатрии / Под ред. А.В. Снежневского. Т. 1. М.: Медицина, 1983. С. 115–132.
3. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 2. С. 45–49.
4. Нутен М.М., Цихон С., Шмаель К., Ритшель М. Генетика шизофрении и биполярного расстройства // Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы / Под ред. М.Р.Спейчер, С.Е.Антанаракис, А.Г.Мотулски; пер. с англ. А.Ш.Латыпов и др.; научн. ред. В.С. Баранов, ред. Т.К.Кашеева, Т.В.Кузнецова. 4-е издание. СПб.: Ирд-во Н-Л, 2013. С. 828–845.
5. Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Б., Юров И.Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник РАМН. 2012. № 9. С.45–53.
6. Чистович А.С. Психиатрические этюды. СПб: Алетейя, 2007. 768 с.
7. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014. 384 с.
8. Abbs V., Achalia R.M., Adelufosi A.O. et al. The 3rd schizophrenia international research society conference, 14–18 april 2012, Florence, Italy: summaries of oral sessions // Schizophr. Res. 2012. Vol. 141, N 1. P.10–16
9. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // Nat. Genet. 2008. Vol. 40, N 7. P. 827–834.
10. Awadalla P. et al. Direct Measure of the De Novo Mutation Rate in Autism and Schizophrenia Cohorts // Am. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 10, N 3. P. 316–324.
11. Bassett A.S., Chow E.W.C. 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 46, N 7. P. 882–891.
12. Bassett A.S., Chow E.W.C. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome // Curr. Psychiatry Rep. 2008. Vol. 10, N 2. P. 148–157.
13. Beer M.D. The endogenous psychoses: a conceptual history // History of Psychiatry. London, 1996. P. 1–29.
14. Benros M.E., Mortensen P.B., Eaton W.W. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. // Ann. NY Acad. Sci. 2012. Vol. 1262. P. 56–66.
15. Bürgy M. The Concept of Psychosis: Historical and Phenomenological Aspects // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1200–1210. doi:10.1093/schbul/sbm136
16. Cardno A.G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics // Am. J. Med. Genet. 2000. Vol. 97, N 1. P. 12–17.
17. Costain G., Bassett A.S. Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era // Appl. Clin. Genet. 2012. Vol. 20, N 5. P. 1–18.
18. Craddock N., Owen M.J. The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not done // Br. J. Psychiatry. 2010. Vol. 196, N 2. P. 92–95.
19. Crow T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine // Br. J. Psychiatry. 1980. Vol. 137. P. 383–386.
20. Dalman C., Allebeck P., Cullberg J. et al. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56, N 3. P. 234–240.
21. Dickinson D., Straub R.E., Trampush J.W. et al. Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals // JAMA Psychiatry. 2014. Vol. 71. P. 647–656.
22. Doi N., Hoshi Y., Itokawa M. et al. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? // Behav. Brain. Funct. 2012. Vol. 31. P. 8–28.
23. Ey H., Bernard P., Brisset C. Manuel de Psychiatrie. Paris: Masson, 1960/2010. 1160 p.
24. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain disease, estimated from the incidence among relatives // Ann. Hum. Genet. 1965. Vol. 29. P. 51–76.
25. Fuller Torrey E., Yolken R.H. Psychiatric Genocide: Nazi Attempts to Eradicate Schizophrenia // Schizophr. Bull. 2010. Vol. 36, N 1. P. 26–32.
26. Gershon E.S., Alliey-Rodriguez N., Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168, N 3. P. 253–256.
27. Girard S.L., Xiong L., Dion P.A., Rouleau G.A. Where are the missing pieces of the schizophrenia genetics puzzle? // Curr. Opin. Genet. Dev. 2011. Vol. 21, N 3. P. 310–316.
28. Gordon E., Liddell B.J., Brown K.J. et al. Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders // J. Integr. Neurosci. 2007. Vol. 6, N 1. P. 1–34.
29. Hagemeyer N., Goebbels S., Pariol S. et al. A myelin gene causative of a catatonia-depression syndrome upon aging // EMBO Mol. Med. 2012. Vol. 4, N 6. P. 528–539.
30. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // J. Psychopharmacol. 2015. Vol. 29, N 2. P. 85–96.
31. Keller M.C., Miller G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? // Behav. Brain. Sci. 2006. Vol. 29, N 4. P. 385–404.
32. Loh P-R., Bhatia G. et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis // Nature Genetics. 2015. Vol. 47, N 12. P. 1385–1392.
33. McClellan J.M., Susser E., King M.C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 190. P. 194–199.
34. Need A.C., Goldstein D.B. Next generation disparities in human genomics: concerns and remedies // Trends Genet. 2009. Vol. 25, N 11. P. 489–494.
35. Ripke S. et al. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // Nature. 2014. Vol. 511. P.421–427.
36. Sekar A., Bialas A. R. et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 // Nature. 2016. Vol. 530. P. 177–183.
37. Smith C.L. et al. Genomic and Epigenomic Instability, Fragile Sites, Schizophrenia and Autism // Curr. Genomics. 2010. Vol. 11, N 6. P. 447–469.
38. Soyka M. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia // Schizophr. Bull. 2011. Vol. 37, N 5. P. 913–920.
39. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex

- trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60, N 12. P. 1187–1192.
40. Walsh T., McClellan J.M., McCarthy S.E. et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia // Science. 2008. Vol. 25. P. 539–543.
41. Xu B., Lonita-Laza L., Loos J.L. et al. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia // Nature Genetics. 2012 Vol. 44, N 12. P. 1365–1369.
42. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia // Nature Genetics. 2011. Vol. 7, N 9. P. 864–868.
43. Zhai J., Yu Q., Chen M. et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013. Vol. 6, N 8. P. 1617–1623.

ПРОБЛЕМЫ ПРЕДПОСЫЛОК ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

А.М. Резник, Г.П. Костюк, А.Н. Ханнанова

Статья содержит обзор ряда молекулярно-генетических исследований шизофрении последних лет, в котором прослежены некоторые проблемы ее генетических предпосылок. В статье представлены теории постоянства шизофрении в популяции. Описаны основные виды генетических отклонений, которые ассоциируются с диагнозом шизофрении. В работе освещены возникшие в процессе исследований трудности интерпретации результатов, отмечен недостаток знания о меха-

низмах экспрессии генов, ассоциированных с шизофренией, необходимость совместного изучения геномных вариаций и связанных с ними нейрофизиологических механизмов, поиска ассоциаций с частными фенотипическими проявлениями (психопатологическими симптомами и синдромами) и их комбинациями.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования шизофрении, генетические отклонения, ассоциированные с шизофренией.

VULNERABILITY FOR SCHIZOPHRENIA ON THE BASIS OF MOLECULAR GENETICS INVESTIGATIONS

A.M. Reznik, G.P. Kostyuk, A.N. Hannanova

This is a review of recent molecular genetics investigations of schizophrenia including the analysis of some problematic genetic vulnerabilities. The authors refer to the permanent percentage of schizophrenia rate in population. They describe the key genetic deviations associated with diagnosis of schizophrenia. The authors point to difficulties in interpreting the results of research and lack of knowledge on mechanisms of gene expression concerning the genes associated with schizophrenia,

and also emphasize the importance of investigating genomic variations in combination with neurophysiological mechanisms and search for associations with common phenotypic manifestations (psychopathological symptoms and syndromes) and their clusters.

Key words: molecular genetics investigations of schizophrenia, genetic deviations associated with schizophrenia.

Резник Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии Медицинского института усовершенствования врачей Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет пищевых производств»; e-mail: a.m.reznik1969@gmail.com

Костюк Георгий Петрович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: kgr@yandex.ru

Ханнанова Ангелина Наилевна – кандидат медицинских наук, заведующая психиатрическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А.Гиляровского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: angelina@hive.su

Подписывайтесь на наш журнал
в местных почтовых отделениях связи

Индекс журнала 73358

Адрес редакции:

107076, МОСКВА, ПОТЕШНАЯ УЛ. 3,
МОСКОВСКИЙ НИИ ПСИХИАТРИИ МЗ РФ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ»

Тел. 963-76-63