

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)**

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД  
НА ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА  
ШИЗОФРЕНИИ**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

**УФА**

**2020**

УДК 616.895.8(07)

ББК 56.145.51

С 56

Рецензенты:

Д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и психотерапии  
ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. *Д.С. Петров*

Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой  
психотерапии и наркологии КГМА-филиала ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России *А.М. Карпов*

**С 56 Современный взгляд на вопросы этиологии и патогенеза шизофрении:** учеб.-метод. пособие / А.Э. Гареева, И.Ф. Тимербулатов, Е.М. Евтушенко, М.Ф. Тимербулатова — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. — 71с.

Пособие подготовлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО по специальности «Лечебное дело», для изучения дисциплины «Психиатрия, медицинская психология» на основании рабочей программы «Психиатрия, медицинская психология» и действующего учебного плана.

В нем излагаются вопросы современных теорий этиологии и патогенеза шизофрении и возможности использования их в работе психиатра.

Предназначено для преподавателей, обучающихся, ординаторов, аспирантов кафедры психотерапии и психиатрии, а также практикующих специалистов в области психиатрии.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 616.895.8(07)

ББК 56.145.51

© Гареева А.Э., Тимербулатов И.Ф.,  
Евтушенко Е.М., Тимербулатова М.Ф., 2020  
© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Эпидемиология шизофрении.....	9
Этиология и патогенез шизофрении.....	13
Генетические факторы развития шизофрении.....	26
Молекулярно-генетические исследования шизофрении.....	30
Тестовые задания.....	57
Ситуационные задачи.....	61
Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам...	63
Приложение.....	65
Литература.....	68

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЦНС — центральная нервная система

ОНП — однонуклеотидный полиморфный вариант

ПДРФ — полиморфизм длины рестриционных фрагментов

ПЦР — полимеразная цепная реакция

GWAS — полногеномный анализ ассоциаций (Genome-wide association analysis)

PGC-SZ — Консорциум по психиатрической генетике - Шизофрения

CNV — вариации числа копий (Copy number variation)

NGS — секвенирование нового поколения (Next generation sequencing)

SNP — однонуклеотидный полиморфизм

p — уровень значимости

т.п.н. — тысяч пар нуклеотидов

GRIN2B — ген, кодирующий NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора

RGS2 — ген, регулирующий сигнальную активность G белка 2 типа

GRIK2 — ген, кодирующий субъединицу 2 каинатного рецептора глутамата

GRIA2 — ген, кодирующий GLUR2 субъединицу AMPA-рецептора глутамата

GRM3 — кодирующий метаботропный рецептор глутамата 3го типа

CACNA1C — ген, кодирующий алфа-1 субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов

ANK3 — ген, кодирующий белок анкирин G

ZNF804A — ген, кодирующий цинк-пальцевой белок 804A

DISC1 — ген белка, нарушенного при шизофрении 1

RELN — ген, кодирующий рилин

DRD2 — ген рецептора дофамина D2

DRD3 — ген рецептора дофамина D3

DRD4 — ген рецептора дофамина D4

COMT — ген, кодирующий фермент катехол-О-метилтрансферазу

HTR2A — ген рецептора серотонина 2A

TPH1 — ген, кодирующий фермент триптофангидроксилаза 1

SLC18A1 — ген, кодирующий транспортный белок-переносчик моноаминовых нейротрансмиттеров

BDNF — ген, кодирующий нейротрофический фактор головного мозга

NGF — ген, кодирующий фактор роста нервов

NTRK2 — ген тирозинкиназного рецептора TrkB

NTRK3 — ген тирозинкиназного рецептора TrkC

NRXN1 — ген нейрексина 1

NXPH1 — ген нейрексософилина 1

## ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие освещает вопросы изучения этиологии и патогенеза шизофрении, включая генетические факторы, с представлением результатов самых последних мировых исследований, важных, но недостаточно освещенных в учебниках по психиатрии: эпигенетических, полногеномных ассоциативных исследований, секвенирования нового поколения и возможности использования некоторых теоретических подходов к работе врачей психиатров.

Способствует освоению следующих профессиональных компетенций:

– ПК-1 — способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания;

– ПК-6 — способность к определению у пациента основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра.

Психиатрия тесно переплетена с геномной медициной. Результаты проводимых исследований в перспективе помогут найти новые подходы для улучшения качества жизни, страдающих психическими заболеваниями.

Почему важно изучать генетические основы психических заболеваний? Ответ прост: по той же причине, по которой они важны в других областях медицины и биологии. Известно, что в развитии психических заболеваний и формировании большинства индивидуальных свойств личности существенный вклад вносит генетическая компонента.

В обозримой перспективе совместная работа психиатров и генетиков позволит лучше систематизировать предмет исследования. Так, например, невоз-

можно решить вопрос с мутациями без понимания наиболее важных составляющих патогенеза.

Многочисленные молекулярно-генетические исследования показали, что развитие психических заболеваний опосредовано межгенными и ген-средовыми взаимодействиями. Идентификация генов, которые участвуют в развитии нервной системы и формировании психики, а также факторов среды, которые модулируют экспрессию этих генов, является первым шагом в исследовании психических заболеваний.

Генетические исследования в течение последнего десятилетия внесли вклад в фундаментальное понимание природы шизофрении, с идентификацией первых неоспоримых локусов и генов риска, и открытием, того, что редкие варианты генов также вносят вклад в генетическую предрасположенность этого заболевания. Результаты начинают выявлять основные генные сети и биохимические пути, прорабатывать дизайн нейробиологических исследований заболевания, влиять на стратегию фармакотерапевтических исследований, и, близки к воздействию на клинико-диагностическую практику. В равной степени, с этими открытиями приходит отрезвляющее осознание того, что генетическая основа шизофрении во многом оказалась еще более сложной, чем предполагалось. Нахождение локусов и генов ответственных за развитие шизофрении является триумфом, но это лишь начало долгого процесса навстречу к значимому биологическому пониманию, не говоря уже об улучшении терапии этого заболевания. Генетика дополняет, но не заменяет другие ключевые элементы в разработке лекарственных средств, а также не снимает многие другие барьеры. Но, по крайней мере, генетические данные обеспечивают прочное обоснование, и твердый фундамент, на котором будет строиться, следующее поколение исследований, интегрирование геномики с другими «omics», разработка новых аналитических и биоинформатических инструментов, раскрытие механизмов взаимодействия генов друг с другом и с окружающей средой, и прояснение, каким образом гены и их варианты на самом деле вовлечены в патофизиологию дан-

ного заболевания. Следует надеяться, что эти возможности будут стимулировать дальнейшие научные и фармацевтические инвестиции.

В обозримой перспективе совместная работа психиатров и генетиков 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 средства биологической терапии (в том числе генной) и даже психосоциальных инвестиций.

Настоящее учебное пособие будет полезно для углубленного изучения вопросов современных теорий этиологии и патогенеза шизофрении, методов генетических исследований и перспектив научного поиска генетических основ данного заболевания преподавателям, обучающимся, ординаторам, аспирантам кафедры психотерапии и психиатрии, а также практикующим специалистам в области психиатрии.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО по укрепленным группам «Клиническая медицина», для изучения дисциплины «Психиатрия, медицинская психология» на основании рабочей программы «Психиатрия, медицинская психология» и действующего учебного плана.



## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Шизофрения — сложное многофакторное заболевание, в большинстве случаев проявляющееся в результате взаимодействия генетических и психологических факторов, а также определённых условий внешней среды, поражающее около 0,8–1 % населения мира. Заболевание манифестирует в молодом возрасте и приводит к инвалидизации и социальной дезадаптации. Этиология его до конца не выяснена. Известен ряд этиологических и средовых факторов, играющих роль в патогенезе и результатах терапии. Ряд исследований демонстрируют высокую степень наследуемости шизофрении, варьирующую в пределах 65–80 %, что характерно для наиболее высоко наследуемых многофакторных заболеваний.

Основными симптомами шизофрении являются позитивная, негативная и когнитивная симптоматика. Позитивная симптоматика включает в себя бред, галлюцинации. Негативная симптоматика включает уплощенный аффект, алогию, снижение внимания, безволие, потерю интереса к жизни, социальную изоляцию. Когнитивные нарушения являются основной особенностью заболевания и включают нарушение рабочей памяти, способности к обучению. Существует несколько форм шизофрении: параноидная, гебефреническая, кататоническая, и простой тип шизофрении. Параноидная шизофрения является одной из наиболее распространенных форм данного заболевания.

Шизофрению также представляют, как сложное генетическое заболевание, характеризующееся дисфункцией нескольких нейротрансмиттерных систем таких как, дофаминергическая, серотонинергическая и глутаматергическая.

**Распространенность.** По некоторым оценкам данное заболевание поражает от 0,3 до 0,7 % населения земного шара. По данным эпидемиологических исследований заболеваемость шизофренией в РФ в 2011г. составила 12,2 на 100 тыс. чел. населения; болезненность — 379,7 на 100 тыс. чел. населения. Модальный возраст начала болезни для мужчин 18–25 лет, для женщин 25–30 лет.

Известно, что шизофрения крайне редко манифестирует в возрасте 10 и после 50 лет. Таким образом, приблизительно 90% случаев шизофрении приходится на возраст 15–54 года. В большинстве случаев для шизофрении характерен хронический характер заболевания или течение с частыми обострениями, нарастающими изменениями личности и высоким уровнем инвалидизации, достигающим до 40% больных шизофренией. В связи с этим, шизофрения характеризуется высоким личным и социальным бременем, оказывая большое влияние на экономику с точки зрения прямых и косвенных затрат. Всемирная организация здравоохранения причисляет шизофрению к 10 инвалидизирующим заболеваниям. Шизофрения занимает 26 место в списке заболеваний, в соответствии с их вкладом в общее бремя. Тем не менее, если учесть предсказанные изменения в социальной структуре в большинстве развивающихся стран и увеличение групп риска, шизофрения по прогнозам, достигнет уже двадцатой позиции в 2020 году.

**Парадокс развития шизофрении.** В мире, несмотря на сильную негативную селекцию вследствие естественного отбора, наблюдается постоянство распространения шизофрении. В связи с чем очевидно наличие устойчивого патогенного потенциала популяции с восполнением в фенотипическом проявлении новых поколений скрытой предрасполагающей наследственности.

Среди биологических причин устойчивой болезненности выделяют:

- факторы, препятствующие росту заболеваемости: в целом, больные шизофренией, особенно мужчины реже дают потомство, по сравнению со здоровыми в силу более ранней манифестации заболевания и пониженной фертильности;
- факторы, способствующие поддержанию болезненности шизофренией: более поздняя манифестация заболевания у женщин, периодический тип течения;
- факторы, обуславливающие восстановление заболевания: способность к деторождению здоровых сестер психически больных, от которых наследуется шизофрения.

Перечисленные биологические факторы поддержания постоянного числа больных шизофренией в популяции имеют генетические основания.

Во-первых, это теория мутационно-селекционного баланса, объясняющая повышение риска развития данного заболевания в связи с инбридингом и экзогенными факторами, такими как черепно-мозговые травмы, отравления токсинами, психогении. Согласно данной теории, развитие заболевания является следствием индивидуальной комбинации и взаимного влияния множества генетических вариантов, приводящее к запуску целого спектра нейрофизиологических процессов, которые при взаимодействии друг с другом и средовыми факторами, приводят к формированию клинической картины заболевания, свойственной конкретному больному. Данный пациент передает по наследству свою индивидуальную генетическую матрицу, которая поменяется за счет генома второго родителя, сохранения и выпадения тех или иных генетических вариаций обоих родителей, межгенного взаимодействия. В свою очередь новый набор генетических вариантов по-новому встраивается в патофизиологический процесс, что приводит к формированию нового фенотипического признака.

Во-вторых, это генетическая теория поддержания постоянства шизофрении в популяции — это комбинированная ядерно-митохондриальная модель полигенных мутаций. Множественные генетические вариации митохондриальной ДНК, играющие роль в развитии данного заболевания, превосходят ядерные и наследуются по женской линии. Вместе с этим, риск развития шизофрении в основном определяется генетическими вариациями ядерной ДНК. Данная теория объясняет причину восстановления числа больных шизофренией несмотря на негативную селекцию, которой являются женщины-сиблинги больных шизофренией.

В-третьих, мутации *de novo* объясняют восстановление численности больных шизофренией в популяции. Более того, данный вид мутаций обуславливает спорадические случаи данного заболевания. Теория мутаций *de novo* объясняет рождение больных шизофренией детей у здоровых родителей.

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Чем характеризуется шизофрения?
2. Какова частота встречаемости шизофрении в популяции?
3. В чем заключается парадокс развития шизофрении?

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ

**Факторы риска окружающей среды.** Шизофрения является тяжелейшим психическим заболеванием, и развивается вследствие генетических факторов и факторов внешней среды, а также при взаимодействии этих факторов. В общем, шизофрения развивается в молодом возрасте, появление симптомов шизофрении приходится на возраст 20–35 лет. Ряд исследований выявил факторы среды, повышающие риск развития шизофрении. Среди них пренатальные инфекции, осложнения при беременности и родах, инфекционные заболевания центральной нервной системы, сезонность и место рождения, социальные факторы, такие как неблагополучие семьи и плохие условия жизни. Считается, что у городских жителей риск развития шизофрении выше, чем у жителей сельской местности. У эмигрантов риск развития шизофрении также повышен, по сравнению с коренными жителями, особенно если они относятся к другой расе. Было обнаружено, что у афроамериканцев риск развития шизофрении в 3 раза выше, чем у американцев европейского происхождения. Постнатальные факторы такие как стресс, урбанизация, употребление канабиса также могут влиять на риск развития шизофрении путем потенцирования уязвимых патогенетических путей в головном мозге. Множество сомнений относительно оценки ген-средовых взаимодействий до сих пор остаются до точной оценки средовых агентов также, как и психопатологии. Отдельно взятый средовой фактор риска оказывает лишь небольшой эффект при относительном риске равным около 2.

Прогресс в области биологических исследований шизофрении, достигнутый в последние годы, привел к пониманию того, что в патогенез этого заболевания вовлечены различные нейрохимические системы мозга (дофаминовая, серотониновая, норадренергическая, холинергическая, глутаматергическая), иммунная система, а также генетические факторы (Рис. 1), однако, несмотря на это, на сегодняшний день единой концепции этиологии и патогенеза не существует.

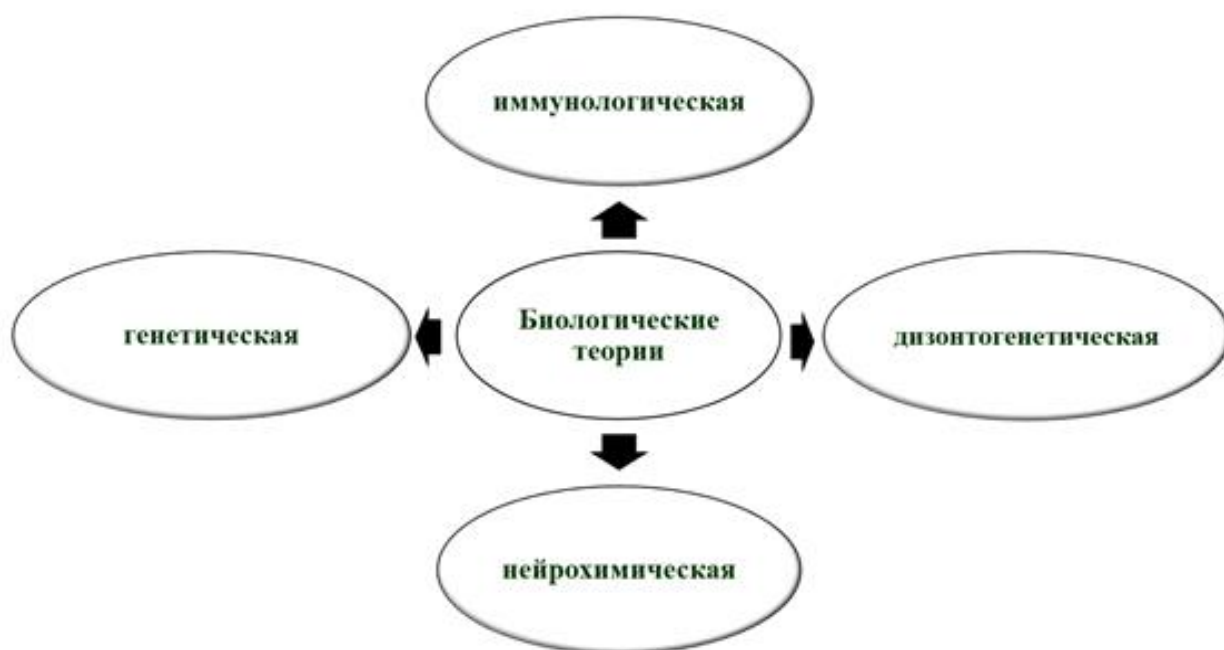


Рис. 1. Современные теории этиологии и патогенеза шизофрении.

## ГИПОТЕЗЫ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

### Нейротрансмиттерная гипотеза развития шизофрении

**Дофаминергическая гипотеза.** Было сделано предположение о том, что позитивная симптоматика при шизофрении развивается вследствие гиперактивности дофаминергической нейротрансмиссии. Классическая дофаминергическая гипотеза развития шизофрении основана на выявлении высоких концентраций дофамина в терминалях и D2 рецепторах субкортикальной области головного мозга и прилежащем ядре. По мере накопления знаний в этой области, была сформулирована гипотеза о том, что дефицит дофаминовой нейротрансмиссии в рецепторах дофамина DRD1 в префронтальной коре головного мозга, может быть вовлечен в развитие когнитивных нарушений и негативной симптоматики. Конвергенция доклинических и клинических данных предполагает, что дисфункция дофаминергической системы может происходить вслед за нарушением функции NMDA рецепторов. В настоящее время становится ясным то, что дофаминергическая система играет модулирующую роль в работе глутаматергической системы. Результаты ряда исследований показали повышение

пресинаптической дофаминергической активности у больных шизофренией, не получавших лечение в дорсальном стриатуме, а не в вентральном. В дополнении к данному факту, была обнаружена корреляция снижения дофаминергической активности в вентральном стриатуме с тяжестью негативной симптоматики у больных, не получающих лечения.

Внутриутробное воздействие материнской вирусной инфекции ассоциируется высоким риском развития шизофрении и других психических расстройств, вследствие нарушения нейронального развития ЦНС у плода. Известно, что факторы иммунного ответа оказывают негативное воздействие на созревание головного мозга, что и является предрасполагающим фактором возникновения патологии в будущем по мере развития ребенка. Поскольку нейроны дофаминергической системы вентральной области покрышки и их регионы мишени играют существенную роль патогенезе шизофрении и других эндогенных психозов, многие исследователи пытаются объяснить, каким образом происходит нарушение дофаминовой активности и ее функционирования на моделях «активации иммунной системы у матери». Luchicchi с соавторами использовали иммунно-опосредованную модель нарушения нейронального развития, основанную на пренатальном применении полирибоинозиновой-полирибозитидиловой кислоты (PIC) у крыс для имитации вирусной инфекции и последующего нарушения поведения подобного шизофрении у потомства. В результате было обнаружено, что у взрослых крыс, при применении данного вещества (PIC) наблюдался дефицит сенсорного регулирования, памяти, социального взаимодействия и увеличение уровня дофамина в прилежащем ядре головного мозга, а не в префронтальной коре. Также наблюдалось снижение спонтанного разряда и активности популяции дофаминовых нейронов. Таким образом, данные результаты подтверждают, что активация иммунной системы у матери может вызывать тяжелые нарушения в дофаминергической системе у плода.

**Глутаматергическая гипотеза развития шизофрении.** Нарушение глутаматного нейромедиаторного пути лежит в основе гипоглутаматергической

гипотезы шизофрении, являющейся одной из нейрохимических гипотез патогенеза шизофрении и привлекающей внимание исследователей в последнее время. Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером ЦНС, его используют все нейроны коры головного мозга, проецирующие аксоны за её пределы. Все рецепторы глутамата подразделяются на ионотропные и метаботропные. К ионотропным рецепторам глутамата (ИПГ) относят NMDA рецепторы: (GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D, GRIN3A, GRIN3B), каинатные (GRIK1, GRIK2, GRIK3, GRIK4, GRIK5) и AMPA (GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4A). ИПГ инициируют быструю деполяризацию, обеспечивая проникновение натрия или кальция в нейроны через каналы, образованные самим рецептором. Уникальность NMDA рецепторов состоит в том, они открываются сочетанием двух «ключей» — лигандов и напряжения, и активируются только при совпадении деполяризационного смещения мембранного потенциала и присоединения глутамата к рецептору. Механизм действия метаботропных рецепторов глутамата mGlu1-8 заключен в модулировании нейротрансмиссии посредством активации механизмов синаптической передачи с участием G-протеинов. Сообщается о способности некоторых mGlu-рецепторов, особенно подтипа mGlu5, тесно взаимодействовать с NMDA-рецепторами и напрямую модулировать функции рецепторного канала NMDA. Изменения степени аффинности рецепторов глутамата, их транскрипции, и измененная экспрессия их субъединиц в префронтальной коре головного мозга, гиппокампе, и таламусе больных шизофренией обнаружены *post mortem*. Кроме того, примерами послужили и снижение количества субъединиц NR1 рецептора NMDA в гиппокампе и фронтальных зонах коры головного мозга, повышенную экспрессию переносчиков глутамата (EAAT) в таламусе, и изменения в NMDA-связанных внутриклеточных белках, таких как PSD95 и SAP102, в префронтальной коре и таламусе. Метод визуализации с использованием нового СPECT-трейсера рецептора NMDA (1231I) CNS-1261 позволил наблюдать снижение связывания с NMDA-рецептором в гиппокампе пациентов, не получающих лечение. Данные



результаты иллюстрируют недостаточность NMDA-рецепторов при шизофрении.

Специфические ко-агонисты NMDA-рецепторов, такие как глицин, D-циclosерин и D-серин, вызывают частичную редукцию симптоматики при приеме совместно с основной терапией у больных. Нейролептики, являющиеся антагонистами DRD2 рецепторов, возможно, могут восстанавливать прием и обработку информации, полученной от коры через восстановленную функциональность NMDA рецепторов. Ответ на антагонистов DRD2 у больных шизофренией зависит от уровня захвата дофамина. При повышенном захвате DRD2 антагонисты действуют быстро на позитивную симптоматику. При нормальном — ответ на нейролептики становится медленным. Можно предположить, что позитивная симптоматика у медленных респондеров вызвана скорее первоначальным дефицитом функционирования NMDA-рецепторов, чем снижением активности NMDA-рецепторов, вызванных рецепторами DRD2. DRD2 антагонисты могут помогать медленным респондерам снижать DRD2 активность ниже нормального уровня, меняя равновесие между DRD1/ DRD2 рецепторами в пользу DRD1. Однако, такой подход был бы длительным и менее предсказуемым, чем у больных с дефицитом активности NMDA-рецепторов, вызванным чрезмерной активностью DRD2 рецепторов. Помимо этого, предполагается, что недостаточная стимуляция DRD1 рецепторов в префронтальной коре головного мозга, возможно, влияет на когнитивный дефицит у данных больных.

Фенциклидин является антагонистом NMDA рецепторов, и известен способностью вызывать шизофреноподобную симптоматику, на основании чего была выдвинута глутаматергическая гипотеза развития шизофрении. Кроме того, предыдущие исследования указывают на то, что антипсихотические препараты действуют фармакологически на глутаматергическую систему, приводя к молекулярным, а также физиологическим последствиям, и, таким образом, могут повлиять на терапевтический результат. Исследовательская группа Karlsson с коллегами сообщили о чрезмерной глутаматергической активности в префронтальной коре головного мозга, способствующая модуляции пресинаптической

ской активации глутаматных рецепторов mGlu2/3, предположив, что эти рецепторы могут оказывать антипсихотический эффект. Кроме того, у больных шизофренией обнаружены низкие уровни рецепторов глутамата в головном мозге post mortem.

Мозг генерирует различные типы кортикальных электромагнитных осцилляций. Полагают, что гамма осцилляции (ГО) необходимы для обобщения информации внутри нейрональных сетей и играют важную роль в восприятии и когнитивных процессах. Известно, что существуют различия у больных шизофренией и здоровых людей в одном типе таких осцилляций, называемых гамма-волнами, и научная группа из Ньюкасла показала связь нарушений гамма-осцилляций (ГО) с недостатком рецепторов NMDA. Чтобы смоделировать симптомы шизофрении на крысах, ученые применяли кетамин, — распространённый препарат, способный вызывать нарушения гамма-осцилляций, сходных с теми, которые наблюдаются при шизофрении. Было обнаружено, что кетамин вызывает подобную реакцию, блокируя рецепторы к NMDA. Ученые считают, что недостаток или неверная работа этих рецепторов у человека может породить распространённое заболевание. Это открывает совершенно новую эру в изучении шизофрении.

Нейровизуализация поддерживает концепцию корреляции между шизофренией и эндофенотипом состоящим из сниженной дофаминовой активности в коре головного мозга совместно с повышенной активностью в дорсальном стриатуме. Опыты на моделях животных и нейровизуализация подтверждают гипотезу об изменении функциональной активности дофаминергической системы вслед за снижением активности NMDA нейротрансмиссии. Эти изменения в функционировании дофаминергической системы могут приводить к ухудшению синаптической связи и функции NMDA. В действительности, эти взаимодействия: влияние глутаматергической системы на дофаминергическую и дофаминергической на глутаматергическую являются очень важными в изучении шизофрении. Снижение глутаматергической активности могут вызывать дофаминергический эндофенотип данного заболевания, изменения в дофаминер-

гической системе могут повышать тяжесть от снижения глутаматергической нейротрансмиссии. Так, Carlsson с соавторами обнаружили дефицит NMDA нейротрансмиссии, приводящий к уменьшению префронтальной активности у больных шизофренией, что впоследствии может приводить к снижению мезокортикальной дофаминергической нейротрансмиссии, и как следствие усилению тяжести когнитивной симптоматики при шизофрении. Таким образом, поражение мезолимбической дофаминергической нейротрансмиссии предположительно является триггерным механизмом развития позитивной симптоматики. Таким образом, становится очевидным, что нарушения в работе этих двух нейротрансмиттерных систем усиливают друг друга.

Несмотря на сложность создания фармакологической модели шизофрении, полученные данные свидетельствуют о существовании повышенной дофаминергической активности и не психотических симптомах (когнитивные нарушения) в продромальном периоде заболевания. Тактика использования селективных модуляторов активности NMDA и DRD1 рецепторов может быть эффективна до наступления первого психотического эпизода, также, как и воздействие на негативную и когнитивную симптоматику у больных шизофренией.

Известно, что N-метил-D-аспаратные (NMDA) рецепторы участвуют в генерации медленных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), необходимых для осуществления сложных процессов, как ассоциативное обучение, рабочая память, поведенческая гибкость и внимание, которые нарушены при шизофрении. Сообщается и о ключевой роли в развитии нейрональных проводящих путей. Таким образом, представляя собой критический компонент процесса нейронального развития, нарушение функционирования может приводить к развитию шизофрении.

**Серотонинергическая гипотеза развития шизофрении.** Серотонин является важным нейротрансмиттером, участвующим в регуляции когнитивных функций, памяти, способности к обучению, аппетита, сосудистого тонуса, коагуляции, функционировании иммунной системы, в высвобождении дофамина, сексуальном влечении. Серотониновый сигнальный путь в головном мозге по-

средством цАМФ и CREB активирует экспрессию многих генов, кодирующих белки, необходимые для нейронального роста и жизнеспособности клеток мозга. Кроме этого сигнальные пути серотонина взаимодействуют с сигнальными путями дофамина, глутамата, ацетилхолина и гамма-аминомасляной кислоты.

Дисфункция серотонинергической нейротрансмиссии является ключевым звеном патогенеза шизофрении. Рецепторы серотонина вовлечены в различные нейробиологические проявления, такие как агрессивность, тревожность, увеличение аппетита, пониженная способность к обучению, ухудшение памяти; они являются также мишенями для нейролептиков. Известна важная роль рецептора серотонина HTR2A в регуляции развития головного мозга у плода и когнитивных функций у взрослых индивидов. Согласно серотониновой теории, развитие шизофрении обусловлено недостаточностью серотонинергической нейротрансмиссии.

Нейроны серотонинергической системы прежде всего обнаруживаются в ядре шва и проектируются практически во все области головного мозга. Берущие начало серотонинергические нейроны в переднем ядре шва иннервируют кору головного мозга, стриатум, таламус и дофаминергические нейроны среднего мозга. В то время как нейроны, берущие начало от срединных ядер шва, иннервируют перегородку, гиппокамп, гипоталамус и другие лимбические структуры. Серотониновые рецепторы подкласса 2A, наряду с подклассами 5-HT2B и 5-HT2C, входят во второй класс рецепторов серотонина. Рецепторы этого класса состоят из белковой молекулы (пептид содержащий 458-471 аминокислотный остаток), с гомологией между подклассами приблизительно 50%. В значительных количествах серотониновые рецепторы подкласса 2A содержатся в гиппокампе и передней коре мозга, т.е. в структурах, тесно связанных с эмоциональными и когнитивными процессами.

**Кинуреновая гипотеза развития шизофрении** была выдвинута в 2004 г. Согласно кинуреновой гипотезы шизофрению рассматривают как результат дисбаланса в путях метаболизма триптофана, в результате чего метаболизм триптофана происходит по кинурениновому пути. Незаменимая аминокислота триптофана, метаболизируется в мозге двумя путями. Первый путь — метокси-

индольный — ведет к образованию серотонина и мелатонина, а второй путь — кинурениновый — начинается с разрушения индольного кольца триптофана и приводит к образованию кинуренина. В норме существует баланс между данными путями метаболизма триптофана, однако, при шизофрении 95 % триптофана метаболизируется по кинурениновому пути. Метаболизма триптофана по кинурениновому пути происходит вследствие активации факторами гуморального иммунитета, количество которых существенно возрастает при шизофрении, фермента триптофан-2,3-диоксигеназа, который метаболизирует триптофан в кинуреновую кислоту. В результате происходит накопление кинуренина в головном мозге. Кинуреновая кислота — является единственным известным эндогенным антагонистом NMDA-рецепторов. Ее накопление в головном мозге, особенно, в кортикальных префронтальных областях приводит к развитию глутаматергической гиподисфункции и реципрокной ей дофаминергической гипердисфункции, а также реципрокному снижению количества серотонина, чем может объясняться депрессивная симптоматика при шизофрении. Кроме этого, кинуреновая кислота является сильным ингибитором фермента синтеза мелатонина N-ацетилтрансферазы NAT2, вследствие чего происходит снижение синтеза мелатонина в головном мозге, и нарушение сна и других циркадных ритмов у больных шизофренией.

В настоящее время ингибиторы триптофан-2,3-диоксигеназы рассматриваются в качестве перспективной мишени для создания новых типов антипсихотиков и антидепрессантов.

**Норадренергическая гипотеза развития шизофрении.** Дисрегуляция норадренергической системы вовлечена в патогенез шизофрении. В большинстве исследований показана высокая активность норадренергических нейронов в острой фазе шизофрении. Различные взаимоотношения между уровнями норадреналина и дофамина могут определять некоторые симптомы шизофрении. Данные ряда исследований свидетельствуют о повышенном уровне норадреналина в головном мозге и цереброспинальной жидкости у больных шизофренией, кроме того обнаружено повышение чувствительности и плотности адренер-

гических рецепторов у больных с депрессией и жертв суицида. Сообщается об аффинности ряда антипсихотиков к рецепторам норадреналина ADRA1A и ADRA2A.

**Холинергическая гипотеза развития шизофрении.** В последнее десятилетие возрос интерес к холинергической системе мозга. Эта система состоит из нейронов, выделяющих ацетилхолин — её нейротрансмиттер. Холинергические нейроны достаточно широко представлены в мозге, но центральными областями её являются кора (лобная, теменная, височная), гиппокамп, хвостатое тело и ядро Мейнерта, функции, которых имеют отношение к когнитивным процессам, включая память.

### **Генетико-воспалительно-сосудистая гипотеза развития**

Генетико-воспалительно-сосудистая гипотеза развития легла в основу нового варианта иммунологической гипотезы шизофрении для объяснения роли врожденного иммунитета в патогенезе шизофрении. С помощью этой гипотезы ученые попытались объяснить пути нарушения нормального функционирования триады нейрон-глия-сосуды гематоэнцефалического барьера, воспалительными медиаторами, активирующимися вследствие инфекции, травмы, стресса.

Отправной точкой для формулирования данной гипотезы послужили результаты ряда исследований о наличии в крови больных шизофренией противомозговых антител — аутоантител к компонентам мозга. Данными исследователями было сделано предположение о способности аутоантител при проникновении в мозг связываться с соответствующими мишенями и нарушать функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, что клинически проявляется в виде нарушения поведенческих реакций и когнитивных функций.

Специфическая реакция приобретенного иммунитета на патологический процесс в мозговой ткани выражается повышенным синтезом аутоантител к нейроантигенам. Известно, что активация врожденного иммунитета является наиболее ранней и неспецифической реакцией на какое-либо тканевое повреждение.

Данные антигены распознаются экспрессированными на клеточных мембранах толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor), являющимися ключевым элементом распознавания своего и чужого.

Известно, что некоторые типы толл-подобных рецепторов (например, TLR2 и TLR4) способны распознавать ряд эндогенных продуктов, появление которых в крови свидетельствует о присутствии неинфекционной опасности. Продукты некроза и апоптоза собственных тканей организма относят к эндогенным активаторам врожденного иммунитета.

Таким образом, различные патологические процессы в мозге, сопряженные с деструкцией и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, характерные для шизофрении могут приводить к активации врожденного иммунитета наряду с инфекционными агентами. Стимуляция толл-подобных рецепторов эндогенными активаторами из мозговой ткани может приводить к развитию реакций, подобных воспалительным. В результате ряда исследований была обнаружена повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-alpha, гамма-интерферона), маркеров воспаления (СРБ, молекул адгезии (ICAM), IgG, фосфолипазной активности.), активация иммунных клеток (моноцитов, Т-лимфоцитов, натуральных киллеров), увеличение продукции свободных радикалов NO.

### **Гипотеза нарушения развития ЦНС**

**Гипотеза нарушения развития ЦНС.** В основе теории о нарушении развития головного мозга, лежит пренатальный, перинатальный дефект или поражение мозга под действием таких факторов, как вирусная инфекция у матери во время второго триместра беременности, неполноценное питание матери в первом триместре беременности, гипоксии, сезона рождения, перинатального стресса, а также генетических факторов. Все это может привести к нарушению механизмов развития мозговых структур, таких как нарушение образования нервной трубки, процесса миграции, пролиферации и дифференцировки нейронов, развитие аксонов и дендритов, миелинизации аксонов, формирование нейрональной пластичности, синаптогенеза. Впоследствии, после окончания

формирования ЦНС, под действием неблагоприятных факторов, приводящих к декомпенсации несовершенных структур головного мозга, могут появляться первые симптомы шизофрении. Предполагается, что в основе патогенеза шизофрении лежат нарушения межклеточных контактов на уровне синаптических структур и нейрональной пластичности. Исследования головного мозга больных шизофренией *post mortem* продемонстрировали, в частности, дезорганизацию ориентации пирамидных нейронов, что свидетельствует о нарушении миграции нейронов, которое было отмечено при изучении цитоархитектоники префронтальной области и гиппокампа. Помимо этого, имеются данные демонстрирующие нарушение кластеризации нейронов в области коры головного мозга, расположенная в височной доле и относящаяся к гиппокамповой формации, а также существование аномалий размеров, количества и ориентации корковых и подкорковых нейронов, атрофии дендритного дерева нейронов и дефицит синапсов.

Прижизненные исследования больных шизофренией методом ядерно-магнитного резонанса также демонстрируют изменения корковых и подкорковых структур. При сравнении с контролем, у больных шизофренией наблюдается уменьшение массы серого вещества головного мозга, особенно в префронтальной, височной и париетальной областях.

По мнению ряда исследователей, описанные изменения ЦНС у больных шизофренией развиваются после нейрональной миграции. С помощью метода спектральной оптической когерентной томографии было обнаружено, что у больных шизофренией слой нервных волокон сетчатки, клеток ганглия и внутренний плексиформный слой были гораздо тоньше, по сравнению с контролем. Эти показатели также коррелировали с тяжестью шизофрении и способностью отвечать на терапию нейрорепарантами. Считают, что метод оптической когерентной томографии может быть использован для диагностики нейродегенеративных процессов головного мозга.



Таким образом, все сказанное выше позволяет рассматривать гены нейротрансмиттерной системы и нейронального развития в качестве генов-кандидатов данного заболевания.

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Какие нейрохимические системы мозга вовлечены в патогенез заболевания?
2. На чем основана классическая дофаминергическая гипотеза шизофрении?
3. Что лежит в основе глутаматергической гипотезы развития шизофрении?
4. Когда возникла и что объясняет кинуреновая гипотеза шизофрении?
5. Какова роль серотонинергической системы в патогенезе заболевания?
6. В основу какой гипотезы легла генетика-сосудисто-воспалительная гипотеза. Что лежит в ее основе?
7. Гипотеза нарушения развития ЦНС. Какие факторы приводят к нарушению развития структур головного мозга?

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

**Семейные исследования.** Данные литературы демонстрируют факт агрегации шизофрении в семьях (Рис. 2).

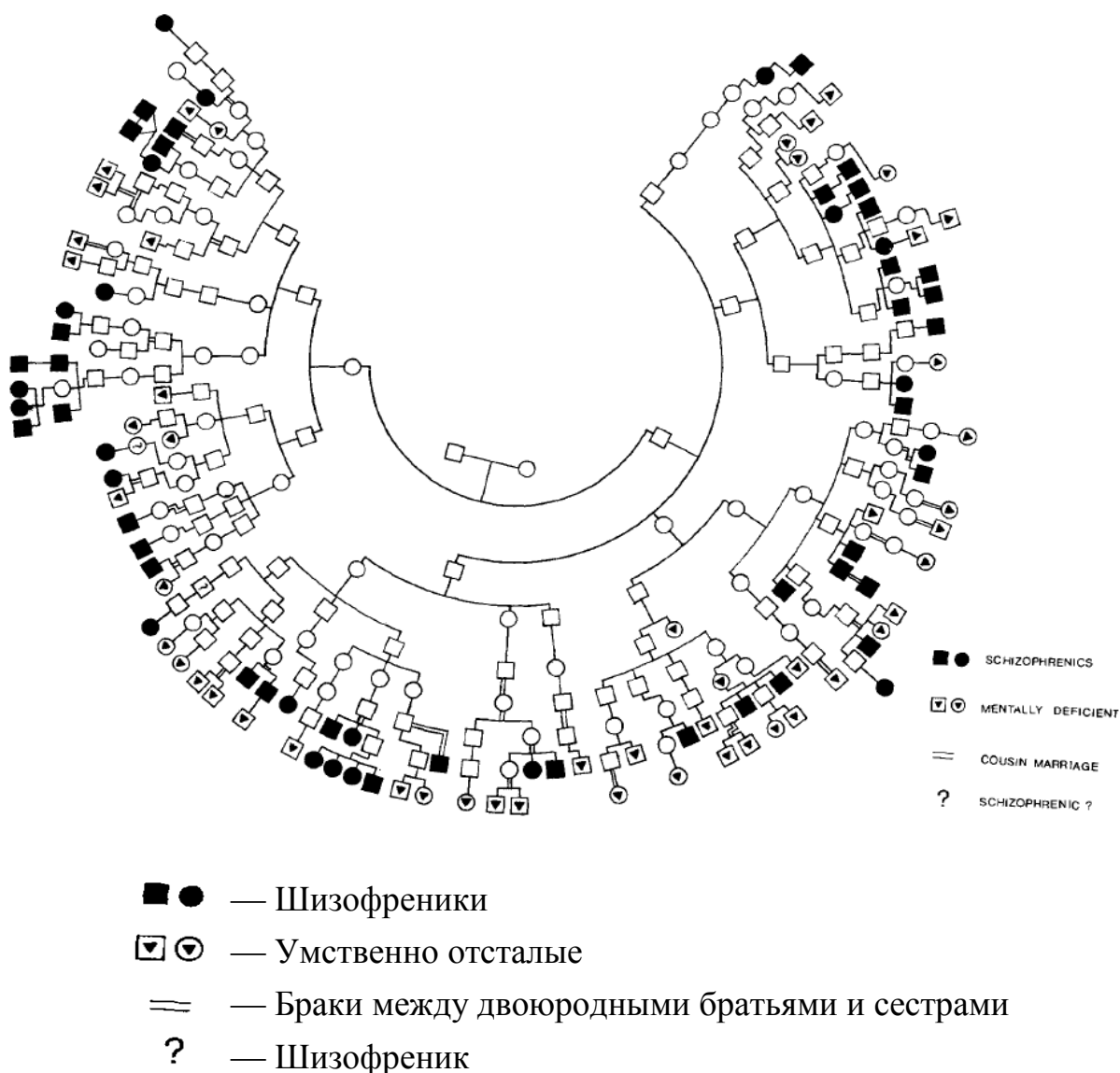


Рис. 2. Пример родословной, включающей восемь поколений жителей небольшой деревни в северной Швеции, с передаваемыми шизофренией и умственной отсталостью в ряду поколений (Вööк с соавт. 1978)

Известно, что риск развития шизофрении для sibсов больного составляет около 9%, для их детей — 13%, а для родителей только 6%. Более низкий риск развития шизофрении у родителей, вероятно опосредован снижением репродуктивных способностей при данном заболевании. Генетический вклад в разви-

тии шизофрении у родственников второго колена варьирует от 2–6 %, тогда как в общей популяции он равен 1 % (Табл. 1).

Таблица 1

**Риск развития шизофрении в течении жизни**

Степень родства	Коэффициент родства	Типы родства	Риск заболевания
Популяция	0		1 %
Третья	1/8	Двоюродные сибсы	2 %
Вторая	1/4	Дяди/тети	2 %
		Племянники/племянницы	4 %
		Внуки	5 %
		Полусибсы	6 %
Первая	1/2	Дети	13 %
		Сибсы	9 %
		Сибсы с одним родителем, страдающим шизофренией	17 %
		Двуяйцевые близнецы	17 %
		Родители	6 %
Генетически идентичные	1	Монозиготные близнецы	48 %

По предположению ряда исследователей, риск развития шизофрении может быть повышен у родственников больных женского пола и больных с ранним началом заболевания. Кроме того, у родственников больных шизофренией повышен риск развития других психических заболеваний, таких как биполярный психоз, униполярная депрессия. Полагают, что возраст начала и течение заболевания, тип начала, преморбидное состояние, являются симптомами семейного накопления заболевания.

**Близнецовые исследования.** В результате ряда проведенных исследований было выявлено, что для монозиготных близнецов суммарный показатель конкордантности составляет 40–65 %, а для дизиготных — 0–28 %. По данным мета-анализа, наследуемость предрасположенности к шизофрении составила 81 %.

Известно о способности связанных с событиями потенциалов мозга (ССП) отражать синхронизированную нейрональную активность во время мыслительных процессов. При изучении когнитивных нарушений при шизофрении и других тяжелых нейродегенеративных заболеваниях используют различные ССП эндофенотипы. Недостаточность ССП накапливается в семьях больных с психическими заболеваниями. Близнецовые исследования продемонстрировали наследование ССП эндофенотипов и корреляцию с генетической предрасположенностью к шизофрении. Учитывая эти данные, можно предположить, что нарушения в ССП можно рассматривать в качестве эндофенотипов шизофрении.

**Исследования приемных семей.** Установлено, что усыновленные биологические родственники больных шизофренией имеют повышенный риск развития данного заболевания. У приемных детей, имеющих родственников первой степени родства больных шизофренией, риск развития шизофрении повышен в 10 раз по сравнению со здоровым контролем. Риск развития шизофрении наблюдается у детей, чьи матери страдают шизофренией, только в случае, если они попали в приемную семью с психическими заболеваниями. В то же время, при попадании в семью, где родители страдают заболеваниями шизофренического спектра, усыновленные дети от здоровых родителей не имеют риска развития шизофрении.

**Взаимодействие генов и среды.** Учитывая имеющиеся значения риска факторов окружающей среды в развитии шизофрении, важно понять, происходит ли взаимодействие этих факторов с генетической восприимчивостью независимо (аддитивно) или синергически (интерактивно), когда эффект одного фактора обуславливается другим. Косвенное подтверждение взаимодействия ген-среда было получено при исследовании близнецов и усыновленных детей, показавших, что риск болезни для усыновленных детей от матерей с шизофренией зависит от психологического состояния приемной семьи. Исследования также показали, что у индивидуумов из генетически отягощенных шизофренией

семей повышена вероятность развития психоза в результате употребления марихуаны.

Вклад генетической компоненты шизофрении очевиден, о чем свидетельствуют проведенные семейные, близнецовые исследования и исследования приемных детей. Начиная с 1980-х годов, было собрано огромное количество данных о генетической предрасположенности к шизофрении.

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Что показывают семейные, близнецовые исследования?
2. Повышается ли риск развития шизофрении у усыновленных биологических родственников больных данным заболеванием согласно исследованиям приемных семей?
3. Какие примеры косвенно подтверждают взаимодействия ген-среда, приводящие к развитию шизофрении?

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Современные исследования генома человека направлены на идентификацию генов, однонуклеотидные полиморфные варианты SNP (мутации) которых предрасполагают к развитию многофакторных заболеваний.

Как известно, в развитии многофакторных заболеваний участвует большое число генов. К настоящему времени учеными из разных стран выявлен ряд генов (генов-кандидатов), демонстрирующих более или менее доказанную связь с риском развития шизофрении. Результаты проведенных исследований позволяют проводить молекулярно-генетическую диагностику для выявления предрасположенности человека к заболеванию. Выбор гена основан исходя из конкретной гипотезы развития заболевания. (Например, гены дофаминергической системы при шизофрении). Гены, аллельные варианты которых предрасполагают к определенным заболеваниям, называют генами предрасположенности, или генами-кандидатами.

Как известно, в развитии многофакторных заболеваний, принимает участие множество генов по отдельности оказывающих лишь небольшое воздействие.

При исследовании многофакторных заболеваний, наибольшее практическое значение имеет анализ однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP) генов-кандидатов, которые представляют собой отклонения в последовательности нуклеотидов ДНК, при этом незначительно влияя на функцию кодируемых ими белков.

Данные генетические маркеры достаточно широко представлены в популяции с частотой встречаемости более 1 %, совместимы с жизнью, но в сочетании с неблагоприятными средовыми факторами, могут быть причиной развития как шизофрении, так и других психических заболеваний.

Поиск генетических маркеров риска шизофрении и оценка их вклада в развитие заболевания является важнейшей задачей молекулярной психиатрии. Ге-

нетическими маркерами риска являются аллельные варианты генов, белковые продукты которых участвуют в патогенезе исследуемого заболевания. При этом, частота аллелей исследуемых генов должна быть достоверно выше у больных, чем в популяции. В научных исследованиях проводят изучение выборки (группы) больных и здоровых индивидов (контрольной группы). Генетические факторы риска, в отличие от клинических, биохимических, средовых и других факторов риска, не подвергаются коррекции.

Несмотря на многочисленность генетических исследований шизофрении, полученные результаты противоречивы, плохо воспроизводятся в последующих работах и характеризуются наличием выраженных межэтнических различий. Широкая вариабельность клинических проявлений шизофрении свидетельствует о необходимости изучения как общих генетических факторов риска развития шизофрении, так и специфических факторов, предрасполагающих к определенным эндотипам данного заболевания. В связи с этим, актуальной проблемой является идентификация этноспецифических факторов риска развития шизофрении, позволяющих с высокой точностью предсказывать вероятность развития заболевания и разрабатывать профилактические мероприятия с учетом индивидуальных особенностей каждого больного.

Выявление генетической предрасположенности к какому-либо заболеванию может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать его развитие или отодвигать сроки манифестации. Известно, что каждый человек имеет определенную, строго индивидуализированную наследственную конституцию, которая и определяется наличием мутаций и разнообразием полиморфизмов большого числа генов. Изменение структуры генов и, как следствие, изменение активности кодируемых ими белков влечет за собой формирование предрасположенности к развитию патологического процесса, реализующегося под воздействием провоцирующих факторов. Развитие многофакторных заболеваний является результатом «взаимодействия» наследственной конституции и факторов внешней среды.

Комплекс генов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к определенному заболеванию получил название генной сети (Рис. 3).

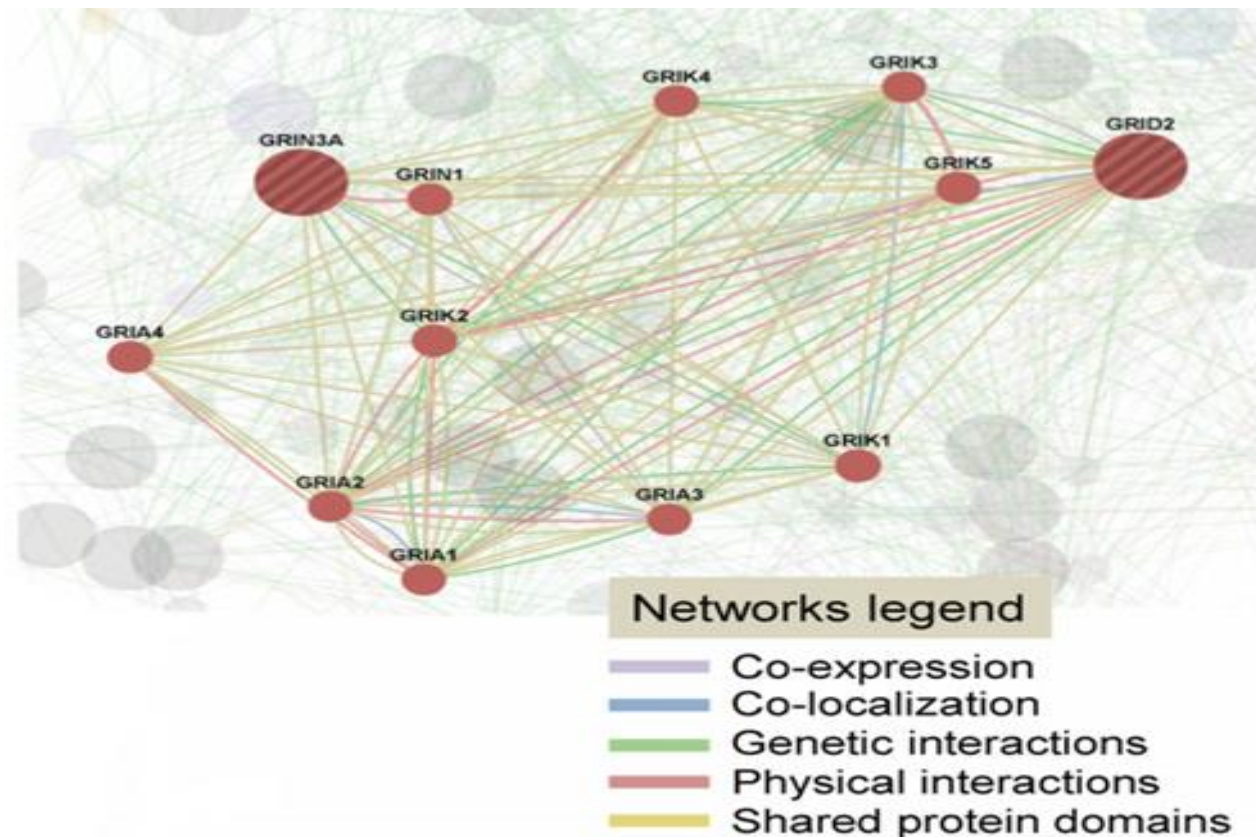


Рис. 3. Пример генной сети. Взаимодействие генов глутаматергической системы у больных шизофренией (Ohi с соавт., 2014)

Генные сети составляются на основании знаний об этиологии и патогенезе изучаемого многофакторного заболевания, а также определении в них главных генов, ответственных за включение всего процесса, генов-модификаторов, исследования ген-генных и ген-средовых взаимодействий. Далее на этой основе разрабатывается комплекс профилактических и лечебных мероприятий для каждого конкретного пациента, который составляет стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления — предиктивной медицины.

Идентификация большого числа новых генов человека, открытие генных сетей значительно увеличивают возможности диагностики наследственной предрасположенности ко многим заболеваниям, психическим в том числе.



Следует отметить, что результаты диагностики и выявленные генетические факторы риска развития заболевания у конкретного индивида являются лишь предрасполагающими. Клиническую интерпретацию полученных данных необходимо проводить корректно, с учетом всех факторов риска развития данного заболевания, и результатов клинико-инструментальных исследований.

Согласно литературным данным, у больных шизофренией выявлены структурные изменения в пределах отдельных генов и относительно частые по сравнению со здоровыми индивидами хромосомные аберрации.

Точечные мутации:

- ОНП — однонуклеотидные полиморфные локусы (single number polymorphism, SNP), представляющие собой межиндивидуальные отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид гомологичных хромосомах индивида или в геноме разных людей;

- ВЧК — вариации числа копий (copy number variations, CNV) — изменение количества пар нуклеотидов или более крупных участков ДНК.

К вариациям числа копий относят:

- дупликации, представляющие собой многократное умножение единичных или парных участков ДНК;

- делеции — удаление пар нуклеотидов или участков ДНК;

- инсерции — дополнительные нуклеотиды или участки ДНК;

- инверсии — изменения последовательности нуклеотидов.

Среди хромосомных мутаций выделяют:

- геномная анеуплоидия — мутации, связанные с изменением набора половых хромосом. Отмечается, что частота синдрома Шерешевского-Тернера, синдрома полисомии по X-хромосоме у женщин и синдрома Клайнфельтера значительно чаще встречается среди больных шизофренией;

- мозаичная аутосомная (встречающаяся в отдельных клетках — анеуплоидия (численные аномалии линейных неполовых хромосом) в клетках головного мозга с суммарной частотой, частотой, превышающей 10% нейро-

нов. Так, в ходе молекулярно-цитогенетического исследования посмертных тканей головного мозга больных шизофренией была выявлена мозаичная анеуплоидия хромосом 1 и 18. Данные результаты были положены в основу теории хромосомной нестабильности, гласящей о существовании высокого риска характерных мутаций в линиях клеток отдельных участков головного мозга при шизофрении.

**Исследования сцепления.** Исследования генетических факторов риска развития шизофрении включают в себя ряд подходов. Широко используемые методы анализа генетического сцепления позволили выявить большое количество локусов и генов-кандидатов, полиморфизм которых мог быть ассоциирован с риском развития шизофрении (Табл. 2).

Самым первым подходом изучения генетических основ шизофрении явились анализы сцепления в семьях больных шизофренией.

Цель исследований сцепления — идентифицировать регионы генома, передающиеся вместе с болезнью в семьях с двумя или более больными. При использовании нескольких сотен равномерно расположенных по всему геному генетических маркеров появляется возможность установить хромосомную локализацию гена болезни, не получив при этом информацию об этиологии болезни. Исследование сцепления идеально подходит для обнаружения генов с большим эффектом, как при моногенных болезнях. Основными проблемами, с которыми приходится сталкиваться, являются: небольшой эффект одиночных генов, небольшое число больных в семьях, неполная пенетрантность, широкие диагностические границы и, таким образом, трудности в определении фенотипа.

Первый анализ сцепления был проведен в 1988 г. у исландцев и британцев. Было установлено сцепление шизофрении с группой маркеров на длинном плече пятой хромосомы. Известно о небольшом числе данных анализов сцепления, которые бы были подтверждены позже, в репликативных исследованиях. Таким образом, регионами, сцепленными с шизофренией, считают: 1q21-q22; 8p21; 13q32 и 6p21-p22.

**Гены, ассоциированные с шизофренией  
по данным анализов сцепления**

<b>Ген</b>	<b>Хромосомная область</b>	<b>Функция</b>
<i>DRD2</i>	11q23	дофаминергическая система
<i>ERBB4</i>	2q33.3-q34	рецептор тирозин киназы NRG1
<i>GARBB2</i>	5q34	ГАВА-ергическая система
<i>GRIN2B</i>	12p12	глутаматергическая система
<i>HTR2A</i>	13q14-21	серотонинергическая система
<i>IL1B</i>	2q14	иммунная система
<i>NOTCH4</i>	6p21.3	нейрональное развитие
<i>NRXN1</i>	2p16.3	Синапсы
<i>PDE4B</i>	1p31	Синапсы
<i>PRODH</i>	22q11	синтез глутамата
<i>RELN</i>	7q22	Синапсы

С помощью мета-анализа 18 анализов сцепления, было подтверждено сцепление с хромосомными областями 8p, 13q и 22q. Другой мета-анализ на основе 20 анализов сцепления подтвердил сцепление шизофрении с хромосомными областями 2p12-q22.1, 2q22.1-q23.3, 3p25.3-p22.1, 5q23.2-q34, 6pter-p21.1, 8p22-p21.1, 11q22.3-q24.1, 14pter-q13.1, 20p12.3-p11 и 22pter-q12.3.

Крупномасштабное полногеномное ассоциативное исследование с учетом двенадцати нейрофизиологических и нейрокогнитивных эндофенотипов с участием 1004 больных было проведено консорциумом по генетике шизофрении. Анализ сцепления с двенадцатью эндофенотипами выявил, ассоциацию хромосомных областей 3p14 (*SYNPR*, *ATXN7*, *PRICKLE2*, *MITF*) с тестом саккады и 1p36 (*PAX7*, *UBR4*, *ALDH4A1*, *NBL1*, *HTR6*, *EPHA8*, *EPHB2*) с тестом распознавания эмоций, достигшую полногеномного уровня значимости с LOD баллом равным 4,0 (3p14) и 3,5 (1p36). Было выявлено сцепление хромосомных областей 2p25 и 16q23 с пространственной ориентацией, 2q24 и 2q32 с сенсомоторной способностью, 5p15 с преимпульсным ингибированием, 8q24 с Калифор-

нийским тестом запоминания слов, 10q26 и 12p12 со способностью запоминать лица людей с достаточно высоким уровнем полногеномной значимости с LOD баллом более 2,2.

**Эпигенетические исследования.** Несмотря на существование доказательств участия генетических и средовых факторов в патогенезе шизофрении, на сегодняшний день нет четкого представления их взаимодействия (Рис. 4). В последнее десятилетие, благодаря инновационным молекулярным подходам, эпигенетические исследования позволили значительно увеличить понимание молекулярных механизмов, опосредующие средовые эффекты на экспрессию генов и их активность.

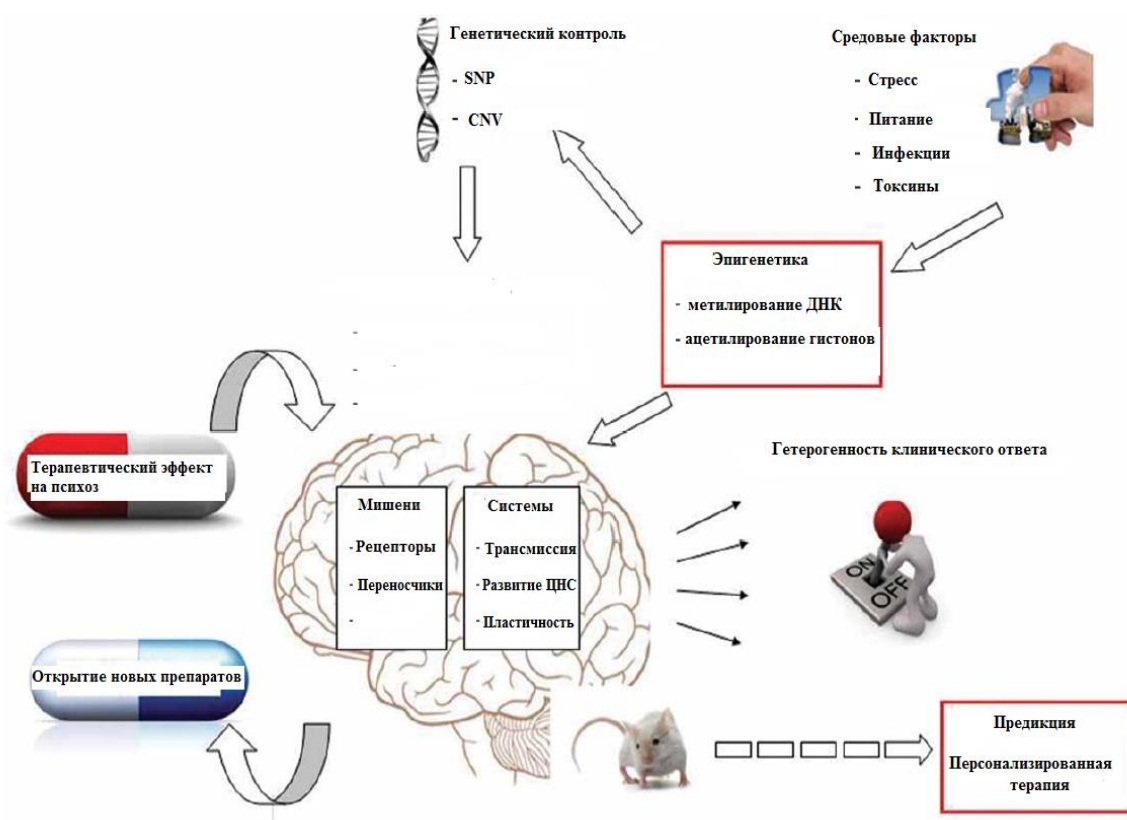


Рис. 4. Схематическое изображение генетических и эпигенетических взаимодействий при шизофрении и их значимость для клинических признаков и фармакологического лечения (Bosia et al., 2015)

Микро-РНК это класс малых некодирующих РНК, которые способны ингибировать трансляцию мРНК, либо участвовать в деградации целевых мРНК. В результате одного из исследований посмертных образцов мозга было выяв-

лено повышение экспрессии miR-106b и снижение экспрессии miR-24, miR-26b, miR-30e и miR-92 16 у больных шизофренией.

Имеются данные, подтверждающие увеличение биогенеза микроРНК в дорсолатеральной префронтальной коре и верхней височной извилине у больных шизофренией, в результате увеличения количества РНК-связывающего белка Dgcr8, который необходим для созревания первичных микро-РНК. Кроме этого, в другом исследовании посмертных образцов мозга обнаружено повышение содержания miR-181b, miR-15a, miR-15b, miR-195, и miR-107 у больных шизофренией. Более того, генами мишенями этих микроРНК являются гены-кандидаты шизофрении, вовлеченные в патогенез данного заболевания, среди них: гены рецепторов глутамата: *GRM5*, *GRM7*, *GRIK2*, *GRIN1* и *GRID*, серотонина (*HTR1B*, *HTR2C* и *HTR4*), ГАМК (*GABR1*, *GABRA1*), дофамина (*DRD1*), М-холинорецептора 1, а также ген мозгового нейротрофического фактора *BDNF*, нейрегулина 1 *NRG1*, *RELN*, атаксина 2.

Опыты на моделях животных показали, что шизофреноподобная симптоматика индуцирована пренатальным стрессом у мышей, ассоциирована с эпигенетическими модификациями ГАМК-ергических интернейронов генов *GAD1* и *RELN*, и метаботропных рецепторов глутамата *mGlu2/3*. Потомство матерей, испытавших стресс, демонстрировало повышенный уровень ДНК-метилазы DNMT и вследствие чего повышенную экспрессию DNMT в ГАМК-ергических нейронах, ассоциированную со сниженной экспрессией генов *GAD1* и *RELN* в раннем и зрелом возрасте. Взрослые мыши демонстрировали гиперактивность и пониженное социальное взаимодействие, преимпульсное ингибирование, представляя реальную модель шизофрении.

Таким образом, роль эпигенетических факторов регуляции в патогенезе шизофрении представляют огромный интерес, однако требуется репликация уже полученных данных. Несмотря на то, что точная природа по большому счету неизвестна, эпигенетические изменения несомненно вовлечены в патофизиологию шизофрении и, вероятно, влияют на индивидуальную чувствительность к антипсихотической терапии.

Высокая гетерогенность клинических проявлений такого сложного заболевания как шизофрения, зависит от нескольких факторов. Генетическая индивидуальная изменчивость (то есть, однонуклеотидные полиморфные варианты — SNP и вариации числа копий — CNV), средовые факторы (такие как ранние стрессовые события, профилактика наркомании, пищевые компоненты и вирусные воздействия) и эпигенетические изменения взаимодействуют друг с другом. В частности, окружающая среда играет более непосредственную роль на эпигенетическое управление, что в свою очередь напрямую влияет на экспрессию генов, в независимости от генотипа. С одной стороны, взаимодействие между генетическими и эпигенетическими факторами, опосредованное средовыми факторами, вносят вклад в гетерогенность фенотипов, наблюдаемой не только на клиническом уровне, но измеримое и с точки зрения нейропсихологических и нейрофизиологических паттернов. С другой стороны, такие факторы также оказывают влияние на 'нейробиологический интерфейс', на который непосредственно действуют препараты, например, рецепторов нейротрансмиттеров и синаптических белков, влияя таким образом на антипсихотический ответ. В то время как в прошлом, клиническая эффективность антипсихотического препарата была путеводителем по его нейробиологическим механизмам, более глубокие знания основ биомолекул шизофрении и новых открытий в результате новых перспективных технологий, позволит создать новые лекарственные препараты на основе обнаруженных новых мишеней. Поэтому модели животных играют ключевую роль в проверке новых мишеней и препаратов и может привести к предсказанию клинического течения, а затем к терапии, более адаптированной к пациенту.

**Исследование генов-кандидатов с развитием шизофрении.** Поиск генов-кандидатов на основе этиопатогенетической гипотезы является еще одним из подходов изучения генетических основ шизофрении как многофакторного заболевания. Это гены компонентов нейротрансмиттерных систем — дофаминовых, серотониновых, глутаматных рецепторов, а также гены, определяющие клеточное дыхание, передачу нервного импульса, закладку, развитие и метабо-

лизм клеток нервной системы (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов), нейротрофины и нейрексыны. Также выявляются мутации в генах, экспрессия которых происходит в тканях иммунной системы, что подтверждает иммунологическую гипотезу развития шизофрении (Рис. 5). Таким образом, полиморфные варианты генов, ассоциированные с риском развития шизофрении, кодируют разнообразные стороны жизнедеятельности клеток организма. Вероятно, сложность описания патогенеза шизофрении кроется именно в этом.

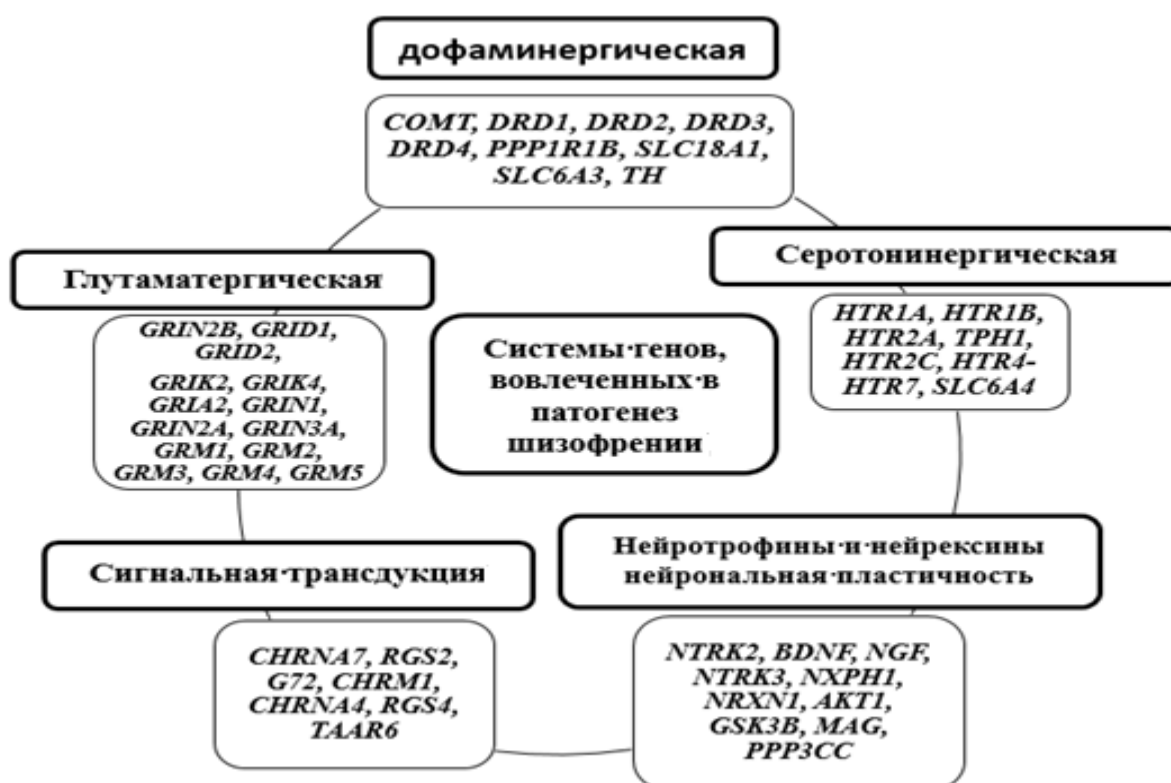


Рис. 5. Системы генов, вовлеченных в патогенез шизофрении.

Метод поиска генов-кандидатов имеет преимущество в том, что являются более мощным, однако, в случае, если полиморфный вариант имеет небольшой эффект, его невозможно воспроизвести в репликативных исследованиях. На сегодняшний день не установлены ни один ген-кандидат, отвечающий за развитие шизофрении. Многочисленные результаты исследований отличаются в зависимости от пола, возраста, представителей различных этносов, расы, что сви-

детельствует о существенной гетерогенности генетического основания шизофрении. Предполагают, что клиническая гетерогенность шизофрении определяется тем, что широкий спектр патологических механизмов, вызванный различными генетическими отклонениями, может проявляться в разном возрасте, под влиянием разнообразных провоцирующих средовых факторов и в самом разнообразном сочетании. На ход наследования шизофрении не распространяются законы Менделя, поэтому на практике невозможно спрогнозировать развитие заболевания в каждом конкретном случае, даже при наличии больных родителей. Отмечается большое число спорадических случаев шизофрении у абсолютно здоровых родителей и не отягощенным семейным анамнезом по психическим заболеваниям.

К множеству загадок развития данного заболевания, можно отнести тот факт, что только незначительная часть найденных ДНК-полиморфных локусов находится в так называемых экзонах — смысловых участках ДНК, отвечающих за синтез белков. Напротив, большинство однонуклеотидных полиморфных замен ОНП затрагивают некодирующие участки генов — интроны, которые, например, могут проявлять свои эффекты во взаимодействии с другими генами, управляя этапами их экспрессии: транскрипцией, трансляцией, сплайсингом РНК, посттрансляционной модификацией белков.

Таким образом, полиморфные варианты генов, ассоциированных с развитием шизофрении, могут иметь разное значение в этиологии, возможно даже не всегда патогенное. Считается, что гены могут быть структурными по отношению к одному признаку, например, участвовать в патогенезе шизофрении, и, одновременно протективными по отношению к другим патологическим процессам. Установление генов, кодирующих синтез белков и запускающих каскад биологических механизмов, а также генов, управляющих экспрессией других генов, является важнейшей задачей на сегодняшний день.

Механизм взаимодействия различных генов, в результате которого может наблюдаться отсутствие клинических проявлений заболевания, или легкое течение или не проявление данного заболевания при благоприятных условиях



или его возникновение под воздействием внешнего дополнительного фактора, называется эпистазом. Например, у больных шизофренией редко развивается ревматоидный артрит, предполагается, что гены предрасположенности к шизофрении выступают в качестве протективных генов в отношении ревматоидного артрита. Согласно гипотезы, основанной на механизме эпистатического взаимодействия генов, позитивные симптомы представляют собой своеобразный механизм возмещения первичного ущерба «основного расстройства» (“Grundstörung”), психопатопатологическим выражением которого, вероятно являются негативные симптомы шизофрении. В подтверждение вышесказанного, группой исследователей было показано, что в процессе развития психотического приступа, который в своей основе является одновременным нарушением клеточного дыхания и оксидативным стрессом, эпистатические гены определяют антиоксидантную защиту, в которую вовлечены дофаминовая транссинаптическая активация и NMDA рецепторы. Таким образом, во время приступа шизофрении наблюдается одновременное проявление негативной и продуктивной симптоматики, которая не только маскирует главные структурные изменения, но и является внешним клиническим проявлением компенсаторных механизмов. Клиницисты отмечают, что чем ближе картина обострения, тем менее выражен дефект после приступа.

Замеченное у больных шизофренией учащение позднего токсикоза беременности, диабета, и достаточно частое рождение мертвых детей, возможно объясняется явлением плейотропии. В основе данного феномена лежит способность одного гена определять несколько фенотипических признаков.

Группа ученых представила обзор по результатам проведенных мета-анализов, основанных на генах-кандидатах. Из 97 полиморфных вариантов, наиболее выраженная ассоциация с шизофренией была показана для генов нейронального развития (*AHI1*, *MTHFR*, *RELN*, *TRKA*), дофаминергической (*COMT*, *DRD2*, *DRD3* и *DRD4*), глутаматергической (*DAOA*, *GABRB2*, *NRG1*), серотонинергической (*HTR2A*, *SLC6A4*, *TPH1*) или иммунной (*IL1B*) систем.

**Полногеномные ассоциативные исследования.** Начиная с 2006 года в различных популяциях мира проводятся полногеномные анализы ассоциаций. Обнаружены новые гены, ассоциированные с развитием шизофрении у индивидов европейского, азиатского происхождения (Рис. 6,7).

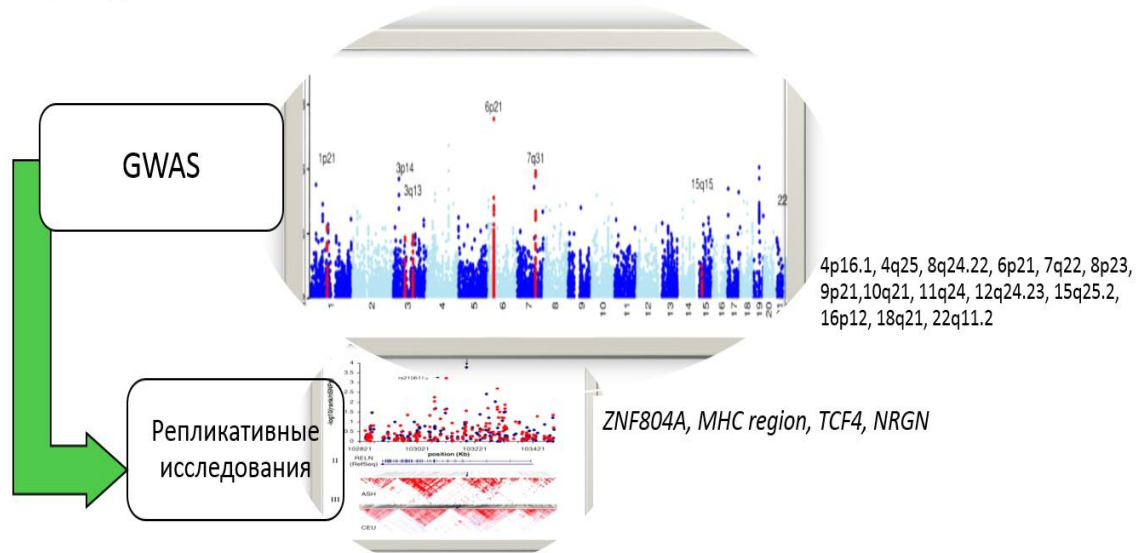


Рис. 6. Результаты полногеномных ассоциативных исследований.

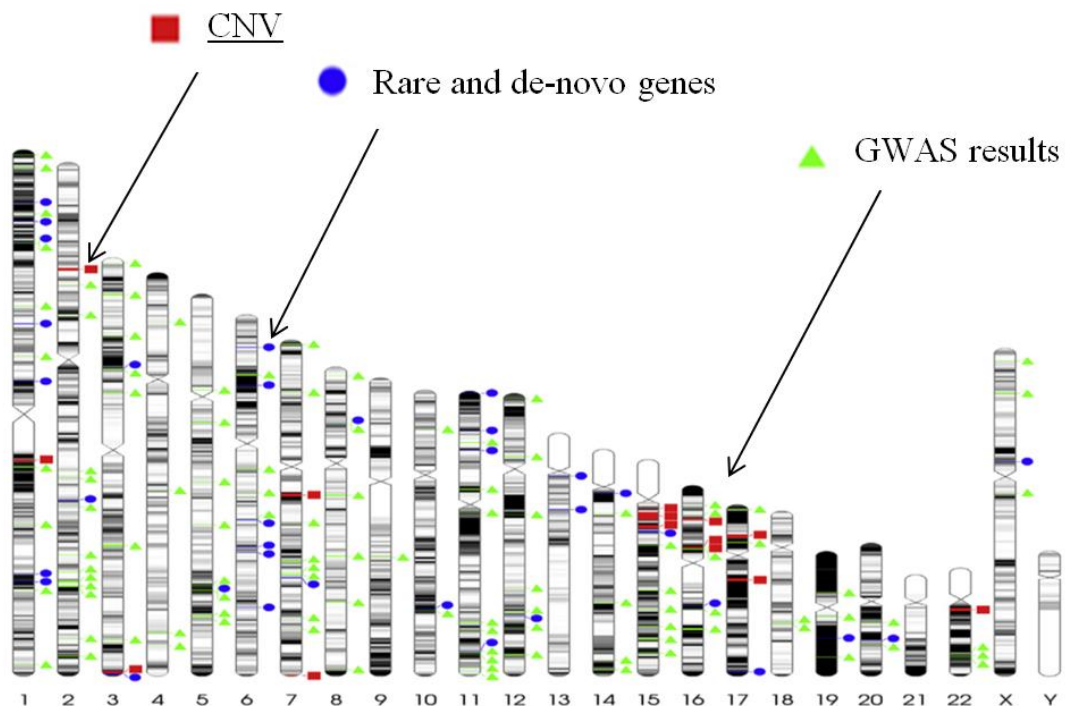


Рис. 7. Хромосомная локализация маркеров, ассоциированных с шизофренией: вариации числа копий CNV (квадраты), мутации de-novo и редкие варианты, выявленные с помощью NGS (кружки), локусы GWAS (треугольники); (Рабочая группа консорциума по психиатрической генетике PGC, 2014)

Проводятся репликативные и функциональные исследования для подтверждения роли выявленных ассоциированных полиморфных вариантов генов в развитии шизофрении. Учитывая результаты проведенных к настоящему времени исследований, гены предрасположенности к шизофрении можно подразделить в зависимости от их роли в этиопатогенезе данного заболевания.

Полногеномные ассоциативные исследования позволяют одновременно генотипировать несколько сотен тысяч полиморфных локусов генов, и находить каждый ген в геноме. Подобно анализам сцепления, GWAS является методом свободным от гипотез, и таким образом способен идентифицировать гены, раскрывая еще неизвестные патогенетические механизмы, возможно, играющие важную роль в развитии шизофрении. GWAS являются результатом колоссальных технологических достижений и в настоящее время преобразовывают путь исследования многофакторных заболеваний. GWAS действительно демонстрируют главные преимущества, такие как высокое разрешение и большая мощность, чтобы обнаружить небольшие генетические эффекты. Следует отметить существование главного нюанса в интерпретации результатов GWAS — статистической значимости. Поскольку около одного миллиона однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) тестируются одновременно, необходимо вводить поправку на множественные сравнения с установленным порогом уровня значимости  $p$  около  $5E-08$  для минимизации риска ложноположительных результатов. Тем не менее, такое высокое статистическое пороговое значение может затруднить обнаружение генов, действительно ассоциированных с заболеванием, но придающих небольшие риски. Для увеличения объема выборки и тем самым максимизации статистической мощности, несколько консорциумов были созданы и в настоящее время в большинстве исследований выполняются в сотрудничестве со многими центрами по всему миру.

Первый полногеномный анализ ассоциации с шизофренией выявил ассоциацию полиморфного локуса rs752016 гена *PLXNA2*. Известно, что ген *PLXNA2* (1q32) является членом семейства рецепторов семафоринов и играет активную роль в развитии и функционировании мозга. Представители данного

семейства белков участвуют в развитии аксонов и нейронных регенерациях. У мышей отмечено снижение экспрессии гена *PLXNA2* в коре головного мозга после рождения, что связано с участием в развитии нейронных связей. Полногеномное ассоциативное исследование Need с соавторами было проведено на выборке из 871 больного и 863 здоровых индивидов и репликативной выборке — из 1460 больных и 12995 контроля европейского происхождения. Было показано, что полиморфный локус rs1289726, находящийся в области 1q23.3 на расстоянии 297 т.п.н. от гена *PBX1*, был ассоциирован с шизофренией с достаточно высоким уровнем значимости ( $p=2E-04$ ).

По данным ряда полногеномных исследований, проведенных позже, была выявлена ассоциация некоторых полиморфных вариантов генов, находящихся в области главного комплекса гистосовместимости МНС (бр.22.1-р22.3) с предрасположенностью к шизофрении в европейских популяциях. Полногеномное исследование в рамках международных консорциумов по изучению генетики шизофрении SGENE, ISC, MGS, выборка больных составила 12945, а контроля — 34591 индивидов, продемонстрировало ассоциацию семи полиморфных вариантов генов, находящихся в области главного комплекса гистосовместимости МНС (бр.22.1-р22.3) с развитием шизофрении с полногеномным уровнем значимости у европейцев: rs6913660 гена *HIST1H2B*, rs13219354; rs6932590 гена *PRSS16*; rs13211507 гена *PGBD1*; rs3131296 гена *NOTCH4*; rs12807809 гена *NRGN*; rs9960767 гена *TCF4*. Позднее, данные полученные Stefansson с коллегами, были подтверждены в полногеномных ассоциативных исследованиях в европейских и японских популяциях. Данные результаты свидетельствуют о том, что главный комплекс гистосовместимости является важным регионом в формировании ответа организма на стресс и инфекции и указывают на важность рассмотрения влияния инфекционной компоненты для понимания биологических механизмов, лежащих в основе развития шизофрении и других психических заболеваний.

Впоследствии, международным консорциумом по шизофрении (ISC) было проведено исследование с участием 3322 больных шизофренией и 3587 ин-

дивидов контрольной группы европейского происхождения для проверки гипотезы полигенного наследования шизофрении, согласно которой, взаимодействие неаллельных генов может обуславливать проявление шизофрении как фенотипа. Данное исследование показало, что полигенные варианты, повышающие риск шизофрении, являются таковыми и для биполярного расстройства. Ряд полиморфных локусов rs3130375, rs13194053, rs3130297, локализованных в области главного комплекса гистосовместимости МНС были ассоциированы с риском развития шизофрении. Полиморфный локус rs6904071, локализованный в области главного комплекса гистосовместимости МНС, был ассоциирован с нарушением когнициии у больных шизофренией по сравнению с контролем, а также с эпизодической памятью и уменьшением объема гиппокампа у больных. Наибольшую ассоциацию с шизофренией показал полиморфный локус в области гена миозина *XVIII B (MYO18B)*, расположенного на 22 хромосоме (22q12.1). Ассоциация данного гена с шизофренией далее не была подтверждена ни в одном исследовании. Однако, полногеномное исследование, проведенное в 2013 году, выявило ассоциацию гена *MYO5B* с риском биполярного расстройства. Известно, что данный ген *MYO5B* вовлечен в патогенез биполярного расстройства, посредством дисфункции глутаматергической системы. Результаты данного исследования были подтверждены репликацией в китайской популяции.

Психиатрический консорциум по генетике шизофрении PGC-SZ является крупнейшим консорциумом, проводящим исследования по биологической психиатрии. Данный консорциум насчитывает более 500 исследователей из 25 стран и владеет данными 170000 образцов ДНК, предоставляя центральную базу для полногеномных ассоциативных исследований в мире. Полногеномное исследование и проведенная впоследствии репликация данных, в рамках консорциума PGC-SZ, с участием свыше 20000 индивидов на каждом этапе, выявило ассоциацию десяти ОНП с риском развития шизофрении. Среди данных ОНП ассоциация пяти полиморфных локусов с риском шизофрении, была установлена впервые: rs1625579 в гене *MIR137(1p21.3)*, известного как регулятор нейrogenеза и нейронального развития, rs17662626 около гена *PCGEM1*

(2q32.3) (простата-специфичного транскрипта 1), rs10503253 в гене *CSMD1* (8p23.2) (CUB и Sushi множественный домен 1), о котором известно, что он экспрессируется во всех тканях, однако наиболее высокий уровень продукта обнаружен в тканях головного мозга. Его роль в нейродегенеративных и неврологических заболеваниях может быть связана с тем, что белки, вовлеченные в регуляцию комплемента, могут также контролировать синаптические функции, rs7004633 в области гена *MMP16* (8q21.3) (матрикса металлопептидазы 16), rs7914558 в гене *CNNM2* (10q24.32-q24.3) (циклина M2), и rs11191580 в гене *NT5C2* (5'-нуклеотидазы 2). Известно, что обнаруженная ассоциация двух ОНП rs2021722 гена *TRIM26* (6p21.32-p22.1) (трипарлит мотив-содержащий 26) и rs12966547 гена *TCF4* (18q21.1) (транскрипционного фактора 4) в исследовании консорциума PGC-SZ, также была выявлена и в более ранних исследованиях. В результате данного исследования было установлено, что ген *TCF4* содержит сайт связывания микроРНК MIR137, а также что микроРНК опосредованная дисрегуляция можно рассматривать в качестве нового механизма патогенеза шизофрении.

В объединенной выборке больных шизофренией и биполярного расстройства обнаружена ассоциация полиморфных локусов генов *ITIH4* (rs2239547), *ANK3* (rs10994359), *CACNA1C* (rs4765905) в европейских популяциях (9394 больных и 12462 здоровых индивидов).

Проведенные ранее полногеномный анализ ассоциации и его репликация, выявили ассоциацию полиморфного варианта rs10761482 гена *ANK3* с шизофренией у норвежцев. Ген Анкирин 3 кодирует белок человека, принадлежащий к семейству анкиринов (10q21). Изначально обнаружен в перехватах Ранвье и нервно-мышечных соединениях. Альтернативный сплайсинг порождает несколько форм белка, они могут быть экспрессированы и в других типах тканей и клеток. Ген анкирин 3 *ANK3* (10q21.2) играет интегративную роль в регуляции нейрональной активности.

Гипотеза развития шизофрении, в основе которой лежит дисфункция миелинизации нервных волокон, возникла в результате данных гистологических

исследований и нейровизуализации. Известно о снижении миелина или целостности аксональной мембраны в височной доле у больных шизофренией, а также об ультраструктурных изменениях пластинок миелиновой оболочки в лобной коре головного мозга, а также потери корреляции между нейрональной плотностью и количеством аксонов в мозолистом теле. Сообщается о снижении экспрессии генов нейронов и генов миелинизации у больных шизофренией, в частности, гена *ANKK3*, относящегося к данной группе генов.

Группой исследователей был выдвинут нейроглиальный путь патогенеза, играющего огромную роль в развитии данного заболевания на основании существования изменений в нейротрансмиттерных системах и синаптической цитоархитектоники, вносящих вклад в этиопатогенез шизофрении, в основе которого лежат нарушения в перехватах Ранвье, как одного из функциональных единиц.

Кодируемый геном ингибитора тяжелой цепи 4 интер-альфа трипсина ITIH4 (3p21.1) гликопротеин секретируется в кровь, где он циркулирует в плазме и расщепляет киллаккреин на более мелкие фрагменты. ITIH4 гликопротеин образуют комплексы с гиалуроновой кислотой SHAP-HA, которые как предполагается, играют важную роль в воспалительной реакции.

Ген *CACNA1C* (p13.33) кодирует альфа-1 субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов. Кальциевые каналы опосредуют приток ионов кальция в клетку при поляризации мембраны. Альфа-1-субъединица состоит из 24 трансмембранных сегментов и образует поры, через которые ионы проходят в клетку. Выявлена ассоциация полиморфного локуса rs1006737 гена *CACNA1C* с повышением активности миндалевидного тела у больных шизофренией и биполярным расстройством, а также с процессами памяти в регионах гиппокампа у здоровых индивидов. По данным Huang, ассоциация полиморфного локуса rs1006737 гена *CACNA1C* с уменьшением объема серого вещества головного мозга у больных шизофренией, была выявлена у китайцев.

Исследовательской группой проведено полногеномное исследование, используя выборку CATIE (the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effec-

tiveness) и MGS-GAIN (13038 больных шизофренией и 16636 здоровых индивидов) европейского происхождения, в результате которого было выявлено два полиморфных локуса rs3828611 и rs10043986 гена *SMYD5*, являющихся несинонимичными заменами. В объединенной выборке CATIE и MGS-GAIN полиморфный локус rs4704591 гена *SMYD5* также был ассоциирован с шизофренией с высоким уровнем значимости. Помимо этого, имеется предположение о взаимодействии одного из генов-кандидатов шизофрении — гена *DTNBP1* и гена *SMYD5*, в основе которого лежит участие в общих патогенетических процессах. Результаты данного исследования были подтверждены в проведенном мета-анализе 23 репликативных исследований (912 семей, состоящих из 4160 индивидов, а также 11380 больных шизофренией и 15021 здоровых индивидов), показавшем ассоциацию полиморфных локусов rs10043986 и rs4704591 гена *SMYD5* с риском развития шизофрении. На основании полученных данных можно предположить, что ген *SMYD5* ассоциирован с риском развития шизофрении, для подтверждения данных результатов требуется дальнейшее изучение функции данного гена.

Полногеномное ассоциативное исследование 795 больных, резистентных к терапии шизофрении (РТШ) и 806 здоровых индивидов китайского происхождения выявило ассоциацию трех полиморфных локусов с достаточно высоким уровнем значимости, rs10218843 и rs11265461 гена, кодирующего семейство белков, передающих сигнал об активации лимфоцитарной молекулы член 1 (*SLAMF1*, 1q23.3); rs4699030 и rs230529 гена, кодирующего субъединицу 1 ядерного фактора транскрипции  $\kappa$ B (*NFKB1*, 4q24); и rs13049286 и rs3827219 гена киназы белка серина/треонина (*RIPK4*, 21q22.3). Закодированный белок может также активизировать NF $\kappa$ B и требуется для дифференцирования кератиноцитов. ОНП rs739617 гена дедикатора цитокинеза 4 (*DOCK4*, 7q31.1) так же был ассоциирован с РТШ. Была установлена ассоциация полиморфного локуса rs28362691, находящегося в промоторе гена *NFKB1* с РТШ, после ресеквенирования данного участка хромосомы. Было выявлено, что аллель *NFKB1*\*-94delATTG (rs28362691) связан с пониженной промоторной активно-



стью, по сравнению с аллелем *NFKB1*\*-94insATTG в SH-SY5Y клетках. Данное исследование предполагает, что rs28362691 гена *NFKB1*, возможно, вовлечен в развитие РТШ.

В ходе полногеномного ассоциативного исследования с участием 2454 больных шизофренией европейского происхождения с позитивной и негативной и общепсихопатологической симптоматикой, ни один ОНП не достиг полногеномного уровня значимости, однако, выявлен ряд генов и хромосомных областей, ассоциированных с шизофренией с высоким уровнем значимости с позитивной симптоматикой: 18q23 (rs7233060 *CTDP1*); 5q12.3 (rs17206232 *ADAMTS6*); 13q21.2 (rs2323266 *PCDH20*); 10q11.21 (rs10900020, *CXCL12*); 5q11.2 (rs10052004); 4p16.3 (rs959770 *ZFYVE28*), 20q13.31 (rs11699237). С негативной симптоматикой: 20q13.31 (rs11699237); 18p11.21 (rs1455244); 15q22.2 (rs7172342 *RORA*), 6p21.32 (rs4530903,); 8q13.2 (rs13278432). С общепсихопатологической симптоматикой 12q24.21 (rs1920592); 18q23 (rs4798896).

В рамках ирландского консорциума по геномике шизофрении (ISGC) и Welcome Trust Case Control Consortium2 (WTCCC2) с участием 1606 больных шизофренией и 1794 здоровых индивидов, была показана вовлеченность полиморфных локусов хромосомного региона 6p21 (rs204999) в области главного комплекса гистосовместимости, а также 2p16 (rs2312147 гена *VRK2*); 2q32.1 (rs1344706 гена *ZNF804A*); 18q21.1 (rs17594526 гена *TCF4*), ранее показавших ассоциацию с шизофренией и подтверждена репликативным исследованием с участием 13195 больных и 31021 здоровых индивидов. ОНП rs204999 находится в неравновесном сцеплении с семью другими ОНП, охватывающими регион 32.26Mb, в котором локализованы гены *PPT*, *PRRT1*, *EGFL8*, *AGPAT1*, *RNF5*. Ни один из упомянутых генов не был ассоциирован с шизофренией по данным ранее проведенных полногеномных исследований. Авторы предполагают о существовании функциональной роли rs204999 в регуляции этих генов.

Полногеномное исследование, проведенное в 2014 году с участием 20000 индивидов и 915354 импутированных ОНП, установило, что 23 % вариаций, от-

ветственных за шизофрению, являлись ОНП, которые, в основном, были частыми.

В рамках консорциума по генетике шизофрении (PGC-SZ) в 2014 было проведено очередное масштабное полногеномное ассоциативное исследование с участием 36989 больных шизофренией и 113075 здоровых индивидов. Известно о том, что среди 108 генов, ассоциированных с шизофренией с высоким уровнем значимости, 83 уже ранее были ассоциированы с данным заболеванием по результатам предыдущих полногеномных проектов. Ассоциированные гены широко экспрессируются в ЦНС, а также иммунной системе, которая по предположению ряда исследований вовлечена в патогенез шизофрении. Так, была установлена ассоциация с полногеномным уровнем значимости по полиморфным локусам генов дофаминергической (например, ген *DRD2*), и глутаматергической нейротрансмиссии с риском развития шизофрении (*GRIN2A*, *GRIA1*, *GRM3*), что согласуется с одной из ведущих гипотез развития шизофрении — гипофункция глутаматергической системы.

Полногеномное ассоциативное исследование группой ученых, было направлено на поиск ассоциации ССП эндофенотипов: дефицита сдерживания потенциала P50, (ДС P50), синдрома дефицита сенсорного регулирования (СДСР), гамма осцилляций (ГО). Выборка больных состояла 271 больного шизофренией и 128 здорового индивида европейского происхождения. В результате проведенного полногеномного ассоциативного исследования была выявлена ассоциация ОНП 14q31.3 rs10132223с СДСР. Известно об ассоциации данного ОНП с аффективным психозом по данным международного консорциума по генетике шизофрении (PGS-GWAS). Кроме этого, была выявлена ассоциация стационарного слухового ответа (ССО) с ОНП rs181531738; rs146360492 и rs114213960 гена серина петидазы *CORIN*, локализованного в области 4p12 на расстоянии от 512 п.н. от гена (АТФазы, класса V, типа 10D) *ATP10D* и 167 т.п.н. от гена бета-субъединицы гамма-аминомасляной кислоты *GABRB1*.

Таким образом, преимущество широкомасштабных полногеномных ассоциативных исследований GWAS состоит в том, что длинные списки полиморф-

ных локусов, полученных в результате, дают ключ к разгадке этиологии шизофрении, однако, точное использование данных полиморфных маркеров для диагностики или прогноза данного заболевания пока не определено.

Создается впечатление, что молекулярно-генетические исследования, выявляющие гены, способствующие риску при шизофрении, уже достигли большого прогресса. Однако, подавляющее большинство генетических факторов риска все еще не найдены. Общий вывод из полногеномных исследований утверждает, что генетическая гетерогенность болезни больше, чем считалось раньше, то есть ситуация с исследованием шизофрении не отличается от других частых мультифакториальных заболеваний.

**Показатель полигенного риска.** Исследования GWAS предоставили убедительные доказательства того, что психические расстройства очень полигенны, генетическая архитектура которых состоит из множества частых генетических вариантов. Для достижения полногеномного уровня значимости  $p$ , значения должны пройти строгий порог. По некоторым оценкам, при проведении около одного миллиона ассоциативных тестов, порог значимости после применения поправки на множественные сравнения составляет  $0,05/1000000$  или  $5E-08$ . Для выполнения этого условия, для аллелей с малым эффектом требуются выборки очень больших размеров достигающих десятков тысяч больных и здоровых.

Интересно, но несмотря на то, что общее количество локусов, превышающих полногеномный уровень статистической значимости часто невелико, GWAS обычно дает гораздо больше случайных ассоциаций с небольшими значениями  $p$ , чем ожидалось. Данная закономерность согласуется с полигенной генетической архитектурой и дает толчок для развития новых биостатистических подходов. «Показатель полигенного риска» и «оценка дисперсии, объясняемая всеми ОНП» являются двумя часто применяемыми методами.

**Вариации числа копий.** В целом, геномные исследования показали два обширных класса генетических маркеров риска шизофрении: множественные ОНП и редкие высоко пенетрантные субмикроскопические хромосомные деле-

ции и дупликации, известные как вариации числа копий CNV, в том числе мутации *de novo*. Размер CNV варьирует от 1000 п.н. до более, чем 100 т.п.н. CNV являются патогенными для ряда психических расстройств, таких как умственная отсталость, аутизм и шизофрения.

Субмикроскопические хромосомные перестройки (изменения числа копий, геномный дисбаланс) могут повышать риск шизофрении. Это видно на примере синдрома делеции 22q11.2 (22q11.2DS) — частота микроделеционного синдрома с врожденными и поздними симптомами, включая высокий риск психических болезней (вплоть до 25 % риска для шизофрении). Интересно, что у пациентов с 22q11.2DS невозможно связать протяженность делеции с шизофренией, кроме того существует экспериментальное подтверждение, что для увеличения восприимчивости может быть необходимо изменение экспрессии одновременно нескольких генов в пределах участка 22q11.2. Это может объяснить, почему попытки использовать отдельные гены из области делеции качестве генов предрасположенности к шизофрении не привели к устойчивым результатам.

Обнаружено, что CNV в хромосомных локусах 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3 22q11.2, 16p 11.2, 16p13.1 встречаются значительно чаще у больных шизофренией, чем в контрольных выборках (См. рис. 7). Например, известно, что у больных шизофренией CNV могут изменять экспрессию генов, кодирующих белки, или семейства белков, приводящее к развитию шизофрении. Поскольку развитие шизофрении, очевидно, обусловлено взаимодействием множества факторов, наиболее эффективным в настоящее время представляется поиск множества генов с малым эффектом, каждый из которых увеличивал бы риск возникновения шизофрении, или поиск очень редких мутаций со значительным эффектом.

Одной из главных проблем в поиске генов, ассоциированных с шизофренией, является диагностическое определение, так как зачастую диагностические критерии имеют широкие границы и могут варьировать от исследования к исследованию. Поэтому детерминирование более специфичного определения признака, применяемого в исследовании, который бы не отличался как для кон-

кретного исследования, так и между исследованиями, является важной фундаментальной задачей.

Поиск генетических маркеров с учетом эндофенотипов, является наиболее предпочтительным, по сравнению с анализом без их учета. Эндофенотипы описываются как генетически наследуемые внутренние фенотипы, обнаруживаемые «биохимическим тестированием или микроскопией».

Частые и редкие полиморфные варианты не объясняют всех случаев шизофрении. Было оценено, что 10000 частых полиморфных вариантов объясняют около 32% наследственности к шизофрении. CNV встречаются с гораздо меньшей частотой, и поэтому насчитываются только у 2–5% случаев шизофрении. Большая доля необъясненной наследственности ведет к гипотезе, что мутации *de novo* могли бы объяснить долю «упущенной наследственности», и как результат, стала предметом интенсивного изучения.

**Эндофенотипы**, представляющие собой количественные факторы риска, коррелирующие с болезнью, обнаружены в ходе молекулярно-генетических анализов последних лет. Выдвинута гипотеза, что эндофенотипы имеют более близкое отношение к генетическим изменениям, чем клинические симптомы, и их использование может сделать более простой и успешной идентификацию генов предрасположенности. Для того, чтобы обосновать их ценность в генетических исследованиях, указывают на то, что эндофенотипы: 1) связаны с болезнью в популяции, 2) наследуются, 3) обнаруживаются у индивида независимо от тяжести болезни, 4) передаются вместе с болезнью в семьях и 5) обнаруживаются у здоровых родственников пробандов чаще, чем в общей популяции. Для шизофрении предложены эндофенотипы из ряда областей, включающих нейропознавательную, нейроморфологическую, метаболическую и нейрофизиологическую активность. Эндофенотипы будут активно использоваться, когда будут найдены гены предрасположенности к болезни и сделаны попытки понять влияние таких вариантов на специфические функции мозга человека. Эндофенотипы разнообразны. Они могут быть нейрональными, биохимическими, электрофизиологическими, когнитивными, нейроанатомическими и так далее.

Примером электрофизиологического эндофенотипа может служить сенсомоторный дефицит, характеризующийся специфическими особенностями энцефалограммы. Генетические факторы вносят весомый вклад в формирование данного эндофенотипа, который определяется серьезными нарушениями глутаматергической системы и ингибированием нейротрансмиттерной функции ГАМК.

### **Секвенирование нового поколения. Мутации de novo и шизофрения.**

Генетические вариации, возникающие у индивида, которые не были переданы по наследству называют мутациями de novo. Особенностями мутаций de novo является то, что они не проходят эволюционную селекцию, поэтому способны вызывать развитие наиболее тяжелых форм заболевания. Кроме того, мутаций de novo часто локализируются в кодирующих регионах генов. Также, данный вид мутаций часто представляют собой вариации числа копий CNV, которые в отличие от SNP, всегда создают повышенный риск развития шизофрении (Рис. 7).

Показано, что в большинстве спорадических случаев (без наследственной отягощенности) шизофрении, было обнаружено больше всего мутаций de novo.

Так, например, микроделеция локуса 22q11.2 встречается у 1–2% ненаследственных случаев шизофрении. Особенностями клинического течения у таких больных является когнитивный дефицит, легкая задержка умственного развития, плохая переносимость антипсихотической терапии. У данных больных наблюдаются структурные изменения головного мозга: полимикрогирия, уменьшение объема головного мозга, изменения полости пятого желудочка головного мозга).

Технологии полноэкзомного и полногеномного секвенирования могут применяться для исследований типа случай-контроль или для обнаружения мутаций de novo, путем секвенирования геномов здоровых родителей и их больного ребенка (трио). В исследовании Ху с соавторами были просеквенированы экзомы 53 трио со спорадической формой заболевания, а также у 20 индивидов контрольной группы. Всего было обнаружено 40 мутаций de novo у 27 больных шизофренией, включая потенциально разрушительную мутацию в гене *DGCR2*, локализованном в области микроделеции 22q11.2, представляющую, как известно

значимый генетический фактор развития шизофрении. Результаты экзомного секвенирования геномной ДНК у 399 индивидов, включая 105 пробандов с шизофренией, 84 здоровых сибсов и 210 их здоровых родителей, предполагают о том, что нарушение нейрогенеза в префронтальной коре головного мозга у эмбрионов может играть решающее значение в патофизиологии шизофрении. Экзомное секвенирование 57 трио со спорадической или семейной формой заболевания показало 3,5-кратное увеличение доли нонсенс мутаций *de novo* в случае спорадической формы шизофрении. Причем, мутации обнаружены в генах, также вовлеченных в аутизм (*AUTS2*, *CHD8* и *MECP2*) умственную отсталость (*HUWE1* и *TRAPPC9*), демонстрируя общую генетическую этиологию данных заболеваний. Функционально, гены *CHD8*, *MECP2* и *HUWE1* сходятся по участию в эпигенетической регуляции транскрипции, что предположительно и может являться важным механизмом риска. Самые широкомасштабные полноэкзомные исследования подтвердили перекрест не только генов, но даже мутаций со схожими функциональными эффектами для шизофрении, болезней аутистического спектра и умственной отсталости. По данным еще одного многоцентрового исследования UK10K, с участием 4264 больных шизофренией, 9343 здоровых и 1077 трио, был достигнут полногеномный уровень значимости ( $p=5,6 \cdot 10^{-9}$ ) между редким полиморфным вариантом в гене кодирующим комплекс гистон-метилтрансферазы *SETD1A*. Этой же группой исследователей была показана вовлеченность данного гена *SETD1A* в патогенез и других психических заболеваний, и установлен перекрест шизофрении с другими заболеваниями нейронального развития.

На сегодняшний день ученые пока не дали ответа на вопрос о так часто встречающихся мутациях *de novo* при шизофрении и расстройствах аутистического спектра. Существует предположение о том, что мутации *de novo* происходят в горячих точках мутагенеза, ассоциированных с развитием головного мозга, а также в аллелях, экспрессирующихся в половых клетках.

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Какие современные молекулярно-генетические методы существенно расширяют возможности исследования шизофрении?

2. Гены каких систем ассоциированы с риском развития шизофрении по данным анализов сцепления?
3. На чем основан поиск генов-кандидатов шизофрении?
4. Каковы преимущества полногеномного анализа ассоциаций GWAS в поиске генетических маркеров риска развития шизофрении?



## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Решение данных тестовых заданий направлено на формирование ПК-1, ПК-6.

*Выберите один правильный ответ*

1. В РАЗВИТИИ ШИЗОФРЕНИЯ КАК МНОГОФАКТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИГРАЮТ РОЛЬ

- 1) один ген и один средовый фактор
- 2) один ген и много средовых факторов
- 3) сочетание множества средовых и генетических факторов
- 4) много генов и один средовый фактор

2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ШИЗОФРЕНИИ В ПОПУЛЯЦИИ СОСТАВЛЯЕТ ПРИМЕРНО

- 1) 0,5 %
- 2) 1 %
- 3) более 2 %
- 4) не установлено

3. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ПОСТОЯННОГО ПОДДЕРЖАНИЯ ШИЗОФРЕНИИ В ПОПУЛЯЦИИ

- 1) более поздняя манифестация заболевания у женщин, периодический тип течения
- 2) способность к деторождению здоровых сестер психически больных, от которых наследуется шизофрения
- 3) мутации de novo
- 4) все перечисленное верно

4. СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫХ ТЕОРИЯМ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ШИЗОФРЕНИИ ВЫДЕЛЯЮТ

- 1) генетическую гипотезу
- 2) нейрохимическую и иммунологические гипотезы
- 3) дизонтогенетическую
- 4) все перечисленное верно

## 5. ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЧИСЛЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОКАЗАЛИ

- 1) высокие концентрации дофамина в терминалях и D2 рецепторах субкортикальной области головного мозга и прилежащем ядре
- 2) дофаминергическая система играет модулирующую роль в работе глутаматергической системы
- 3) тяжелые нарушения в дофаминергической системе у плода вызываются активацией иммунной системы у матери
- 4) все перечисленное

## 6. ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ ПОДТВЕРЖДАЕТСЯ

- 1) способностью фенциклидина, являющегося антагонистом NMDA рецепторов, вызывать шизофреноподобную симптоматику
- 2) низким уровнем рецепторов глутамата в головном мозге post mortem
- 3) блокирование NMDA рецепторов кетаминном на моделях животных
- 4) все перечисленное верно

## 7. ГЕНЕТИКО-СОСУДИСТО-ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА

- 1) легла в основу иммунологической гипотезы развития шизофрении
- 2) позволяет объяснить пути нарушения нормального функционирования триады нейрон-глия-сосуды ГЭБ воспалительными медиаторами, активирующимися вследствие инфекции, травмы, стресса
- 3) объясняет обнаружение повышенной концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-alpha), маркеров воспаления, активации иммунных клеток, увеличение продукции свободных радикалов
- 4) все перечисленное верно

## 8. СОГЛАСНО ГИПОТЕЗЕ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЦНС, ИССЛЕДОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ POST MORTEM ПРОДЕМОНСТРИРОВАЛИ

- 1) нарушение миграции нейронов
- 2) нарушения кластеризации нейронов в области коры головного мозга
- 3) аномалии размеров, количества и ориентации корковых и подкорковых нейронов, атрофии дендритного дерева нейронов и дефицит синапсов
- 4) все перечисленное верно

9. МЕТОДЫ, ДОКАЗЫВАЮЩИЕ МНОГОФАКТОРНУЮ ПРИРОДУ ШИЗОФРЕНИИ

- 1) близнецовый
- 2) исследование ассоциации генетических маркеров с заболеванием
- 3) клинико-генеалогический
- 4) все перечисленное верно

10. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ ШИЗОФРЕНИИ МЕЖДУ СИБСАМИ

- 1) 9 %
- 2) 20 %
- 3) 30 %
- 4) 40 %

11. ПО ПРЕДПОЛОЖЕНИЮ РЯДА ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ, РИСК РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН

- 1) у родственников больных женского пола
- 2) у родственников больных с ранним началом заболевания
- 3) у родственников больных с другими психическими заболеваниями
- 4) все перечисленное верно

12. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЕМНЫХ СЕМЕЙ ПОКАЗАЛИ, ЧТО У ПРИЕМНЫХ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ РОДСТВЕННИКОВ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ, РИСК РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ ПОВЫШЕН

- 1) в 2 раза
- 2) в 5 раз
- 3) в 10 раз
- 4) не повышен

13. АНАЛИЗЫ СЦЕПЛЕНИЯ В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПОЗВОЛИЛИ ОБНАРУЖИТЬ

- 1) геномные области, характерные только для больных шизофренией
- 2) гены, ассоциированные с риском развития шизофрении
- 3) мутации, вызывающие развитие шизофрении
- 4) все перечисленное верно

#### 14. К ГЕНАМ-КАНДИДАТАМ ШИЗОФРЕНИИ ОТНОСЯТСЯ ГЕНЫ

- 1) нейротрансмиттерных систем головного мозга
- 2) гены, определяющие передачу нервного импульса
- 3) гены развития и метаболизма нервной системы
- 4) все перечисленное верно

#### 15. ЯВЛЕНИЕ, КОГДА ГЕН ОТВЕЧАЕТ ЗА МНОЖЕСТВО ПРИЗНАКОВ, НАЗЫВАЮТ

- 1) плейотропия
- 2) мутация
- 3) эмергенез
- 4) аллелизм

#### 16. ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ GWAS

- 1) является методом, свободным от гипотез и направлен на идентификацию новых генов, раскрывая еще неизвестные патогенетические механизмы шизофрении
- 2) позволяет одновременно анализировать сотни тысяч генетических маркеров
- 3) проводится в различных популяциях мира
- 4) все перечисленное верно

#### 17. ЭНДОФЕНОТИПЫ — КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ФАКТОР РИСКА, КОРРЕЛИРУЮЩИЙ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ (ШИЗОФРЕНИЕЙ) И ВСЕГДА ДОЛЖНЫ ОТВЕЧАТЬ СЛЕДУЮЩИМ ТРЕБОВАНИЯМ

- 1) ассоциироваться в популяции с заболеванием
- 2) наследоваться, определяться независимо от стадии заболевания
- 3) накапливаться в семьях больных и обнаруживаться среди членов этих семей чаще, чем в популяции
- 4) все перечисленное верно

#### 18. МУТАЦИИ DE NOVO ЭТО

- 1) генетические вариации, возникающие у индивида, которые не были переданы по наследству
- 2) способны вызывать развитие наиболее тяжелых форм шизофрении
- 3) часто представляют собой вариации числа копий CNV и создают повышенный риск развития шизофрении
- 4) все перечисленное

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Решение данных ситуационных задач направлено на формирование ПК-1, ПК-6.

**Задача № 1.** Больная 35 лет. Болеет в течение многих лет. С 13-летнего возраста стали нарастать изменения личности: стала пассивной, безразличной и холодной к матери, перестала учиться в школе, ничем не занималась. Живёт с матерью, которая полностью её обслуживает, ни к чему не проявляет интереса. Целыми часами стереотипно раскачивается сидя на стуле, речь разорванная, иногда становится жестокой к матери, бьёт её, прожорлива, контакт с больной затруднён.

Вопросы:

1. Назовите описанный синдром и симптомы.
2. Для какого расстройства этот синдром характерен?
3. Какие параклинические методы исследования показаны для дифференциального диагноза?
4. Каков прогноз расстройства?
5. Рекомендованное лечение.

**Задача № 2.** Больная 27 лет. Впервые заболела в 16 лет: ухудшилось настроение, появилась вялость, апатия. Перед засыпанием внезапно услышала «голос». «Голос» звучал прямо в голове, отзывался, как «эхо». Не спала ночь, стала ощущать на себе какое-то влияние «как волны», считала, что это влияние исходит от бога, который таким образом наставляет её в жизни. Казалось, что её мысли знают окружающие, понимала это по их выражению лица. Была задумчивой, рассеянной, не сразу понимала смысл вопроса. Вопросы:

1. Какие симптомы описаны?
2. Каким синдромом определяется состояние?
3. При каких расстройствах может наблюдаться эта клиническая картина?
4. Какие факторы влияют на возникновение подобного расстройства?
5. Лечение расстройства, при котором наблюдается этот синдром?

**Задача № 3.** Больной 33 лет. Дядя по линии матери болен шизофренией. В возрасте 19 лет впервые проходил лечение в психиатрической больнице в связи с идеями преследования, отношения. Был поставлен диагноз «шизофрения». Выписан в состоянии ремиссии. Принимал поддерживающую терапию. Через 6 месяцев самостоятельно прекратил приём препарата. Через 2 недели повторный приступ болезни, был помещен в психиатрическую больницу. После выписки из стационара в течение 3 месяцев принимал поддерживающую терапию, затем приём лекарств прекратил. Очередное обострение через 3 недели, лечился стационарно на протяжении 4 месяцев, выписан с улучшением.

Вопросы:

1. Назовите описанный синдром и симптомы.
2. Для какого расстройства этот синдром характерен?
3. Каков характер течения заболевания?
4. Каков прогноз расстройства?
5. Рекомендуемое лечение.

## ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ И СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

№ теста	Ответ	№ теста	Ответ
1	4	10	1
2	1	11	4
3	4	12	3
4	4	13	1
5	4	14	4
6	4	15	1
7	4	16	4
8	4	17	4
9	4	18	4

### Эталоны ответов к ситуационным задачам

#### Задача 1.

1. Апатико-абулический синдром. Симптомы: эмоциональное оскудение, гипобулия, двигательная стереотипия, шизофазия, гетероагрессия, булимия, аутизм.

2. Для шизофрении.

3. Психологическое обследование для выявления специфических нарушений мышления.

4. Неблагоприятный.

5. Нейролептики (галоперидол, рисполепт).

#### Задача 2.

1. Депрессия, вербальные псевдогаллюцинации, симптом психического автоматизма, бред воздействия, открытости мыслей, бред отношения, загруженность.

2. Синдромом Кандинского-Клерамбо.

3. Шизофрения.

4. Эндогенные.

5. Нейролептики (трифтазин, галоперидол, клозапин).

### **Задача 3.**

1. Параноидный синдром; бред преследования, бред отношения.
2. Шизофрения.
3. Приступообразно - прогрессирующий.
4. Относительно благоприятный.
5. Нейролептики – пролонги (галоперидол-деканоат, рисполепт конста).



**Краткий словарь используемых терминов****Аллель**

одна из возможных альтернативных форм гена

**Болезни врожденные**

присутствуют с момента рождения

**Болезни моногенные**

обусловлены дефектом одного гена

**Болезни мультифакториальные**

имеющие в своей основе как генетическую, так и средовую компонент

**Генетическая компонента**

представляет собой сочетание разных аллелей нескольких локусов, определяющих наследственную предрасположенность к заболеванию при разных условиях внешней среды

**Ген**

ассоциированный с регуляторными последовательностями фрагмент ДНК, соответствующий определенной единице транскрипции

**Гены предрасположенности**

гены, аллельные варианты которых предрасполагают к определенным заболеваниям

**Генетический полиморфизм**

на молекулярном уровне проявляется в небольших отклонениях в нуклеотидной последовательности генома, которые совместимы с выживаемостью особи, но часто приводят к определенным вариациям в структуре ее белков

**Геном**

полная генетическая система клетки, определяющая характер онтогенетического развития организма и наследственную передачу в ряду поколений всех его структурных и функциональных признаков

**Генотип**

совокупность всех генов организма, определяющих его фенотип

**Генотипирование**

определение аллельного состояния локуса (гена)

**Инбридинг**

повышенная степень генетического родства между супругами вследствие близкородственного брака

**Интрон**

участок гена у эукариот, который не содержит генетической информации, относящейся к синтезу белка. Интроны располагаются между другими фрагментами структурного гена — экзонами

**Локус**

область локализации элемента генома в хромосоме или в молекуле ДНК

**Матричная РНК (мРНК)**

молекула РНК, содержащая информацию о последовательности аминокислот в белке, является транскриптом гена, кодирующего соответствующий белок

**Молекулярная медицина**

медицина, основанная на диагностике, лечении и профилактике наследственных и ненаследственных болезней с помощью нуклеиновых кислот и продуктов их экспрессии

**Наследуемость**

количественная характеристика, оценивающая вклад генетической составляющей в популяционную изменчивость признака

**Полусибсы**

индивиды, имеющие одного общего родителя

**Популяция**

совокупность особей одного вида, обладающих общим генофондом и занимающих общую территорию.

**Пробанд**

лицо, с которого начинается сбор родословной

**Протеом**

совокупность всех белков клетки, в группе однотипных клеток или во всех клетках организма в какой-либо конкретный момент

**Сибсы**

братья и сестры (родные, двоюродные)

**Транскриптом**

совокупность всех типов РНК в клетке, в группе однотипных клеток или во всех клетках в какой-либо конкретный момент

**Фенотип**

совокупность всех признаков особи в каждый конкретный момент ее жизни. Фенотип формируется при участии генотипа под влиянием среды

**Экзон**

кодирующий участок гена

**Экспрессия гена**

проявление действия гена в организме в форме специфического для него признака

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### *Основная:*

1. Иванец, Н.Н. Психиатрия и наркология: учебник / Н.Н. Иванец, Ю.Г. Тюльпин, В.В. Чирко, М.А. Кинкулькина. — М.: Гэотар Медиа, 2014. — 896 с. <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970430798.html>
2. Незнанов, Н.Г. Психиатрия: учебник / Н.Г. Незнанов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 496 с. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970438282.html>

### *Дополнительная:*

1. Гареева, А.Э. Роль генетических факторов в развитии и эффективности терапии параноидной шизофрении: автореферат дис. ... докт.биол.наук: 03.02.07 / Гареева Анна Эмировна. — Уфа, 2016. — 48 с.
2. Голимбет, В.Е. Вариации числа копий в геноме — новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs / В.Е. Голимбет, Е.В. Корень // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 1. — С. 107–110.
3. Спейчер, М.Р. Генетика человека по Фогелю и Мотулски: проблемы и подходы / М.Р. Спейчер, С.Е. Антонаракис, А.Г. Мотулски. — СПб.: Н-Л, 2013. — 1056 с.
4. Степанов, В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персоналифицированная медицина / В.А. Степанов // Acta Naturae (русскоязычная версия). — 2010. — Т. 2. — № 4 (7). — С. 18–34.
5. Bosia, M. Genomics and epigenomics in novel schizophrenia drug discovery: translating animal models to clinical research and back / M. Bosia, A. Pigoni, R. Cavallaro // Expert opinion on drug discovery. — 2015. — V. 10. — №. 2. — P. 125–139.
6. Buckley, P. Neuroinflammation and Schizophrenia / P.F. Buckley, F. Peter // Curr.Psychiatry Rep. — 2019. — V. 21. — №. 8. — P. 72.
7. Duan, J. From Schizophrenia Genetics to Disease Biology: Harnessing New Concepts and Technologies / J. Duan, A.R. Sanders, P.V. Gejman // J. Psychiatry Brain Sci. — 2019. — V. 4.

8. Fromer M. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks / M. Fromer, A.J. Pocklington, D.H. Kavanagh et.al. // *Nature*. — 2014. — V. 506. — №. 7487. — P. 179–184. doi: 10.1038/nature12929
9. Giusti–Rodríguez P., Sullivan P.F. The genomics of schizophrenia: update and implications / P. Giusti–Rodríguez, P.F. Sullivan // *The Journal of clinical investigation*. — 2013. — V. 123. — №. 11. — P. 4557–4563
10. Greenwood, T.A. Genetic assessment of additional endophenotypes from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia Family Study / Greenwood T.A., Lazzeroni L.C., Calkins M.E. et al // *Schizophrenia research*. — 2016. — V. 170. — №. 1. — P. 30–40.
11. Huang, L. The impact of *CACNA1C* allelic variation on regional gray matter volume in Chinese population / L. Huang, Y. Mo, X. Sun, H. Yu, H. Li, L. Wu, M. Li // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. — 2016. — V. 171(3). — P.396–401.
12. Jiang, W. Imaging Genetics towards a refined diagnosis of schizophrenia / W. Jiang, T. King, J. A. Turner // *Front. Psychiatry*. — 2019. — V. 10. — P. 494.
13. Lipner, E. Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring / E. Lipner, S.K. Murphy, .M. Ellman // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2019. — V. 21. — №. 10. — P. 99.
14. Liu, C. The schizophrenia genetics knowledgebase: a comprehensive update of findings from candidate gene studies / C. Liu, T. Kanazawa, Y. Tian, S.M. Saini, et al. // *Transl. Psychiatry*. — 2019. — V. 9. — №. 1. — P. 1–7.
15. Loh, P.R. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance–components analysis / P.R. Loh, G. Bhatia, A. Gusev, et al. // *Nature genetics*. — 2015. — V. 47(12). — P.1385–1392.
16. Ohi K. Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia: genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes / K. Ohi, R. Hashimoto, M. Ikeda, H. Yamamori, et al. // *Schizophrenia bulletin*. — 2014. — V. 41. — №. 4. — P. 909–918.
17. Pepper, E. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples / E. Pepper, S. Pathmanathan, S. McIlrae, F.U. Rehman et al. // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* — 2018. — V. 177. — №. 5. — P. 503–510.

18. Perez, V.B. Early auditory gamma–band responses in patients at clinical high risk for schizophrenia / V.B. Perez, B.J. Roach, S.W. Woods et al. // *Supplements to Clinical neurophysiology*. — 2013. — V. 62. — P. 147.
19. Punzi, Neuroepigenetics of schizophrenia / G. Punzi, R. Bharadwaj, G. Ursini // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* —2018. — V. 158. — P. 195–226.
20. Purcell S. M. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia / S.M. Purcell, J.L. Moran., M. Fromer et al. // *Nature*. — 2014. — V. 506. — №. 7487. — P. 185.
21. Ripke, S. Biological insights from 108 schizophrenia–associated genetic loci / S. Ripke, B.M. Neale, A. Corvin et al. // *Nature*. — 2014. — V. 511. — №. 7510. — P. 421.
22. Ripke, S. Genome–wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia / S. Ripke, C. O'Dushlaine, K. Chambert et al. // *Nature genetics*. — 2013. — V. 45. — №. 10. — P. 1150–1159.
23. Simper, R. The relationship between callosal axons and cortical neurons in the planum temporale: Alterations in schizophrenia / R. Simper et al. // *Neuroscience research*. — 2011. — V. 71. — № 4. — P. 405–410.
24. Taylor, J.L. Paternal-age-related de novo mutations and risk for five disorders / J.L. Taylor, J.C.P. Debost, S.U. Morton // *Nat. Commun.* — 2019. — V. 10. — №. 1. — P. 3043.
25. Walters J.T. The role of the major histocompatibility complex region in cognition and brain structure: a schizophrenia GWAS follow–up / J.T. Walters, D. Rujescu, B. Franke et al. // *American Journal of Psychiatry*. — 2013. — V. 170(8). — P. 877–885.

**Гареева Анна Эмировна** — кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, доцент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Тимербулатов Ильгиз Фаритович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Евтушенко Елена Михайловна** — ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Тимербулатова Миляуша Фаниловна** — ассистент кафедры психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

**Современный взгляд  
на вопросы этиологии и патогенеза шизофрении**

Учебно-методическое пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Подписано к печати 23.11.2020 г.

Отпечатано на цифровом оборудовании  
с готового оригинал-макета, представленного авторами.

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-печ. л. 4,13.

Тираж 55 экз. Заказ № 60.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru  
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России