

**Шуман Евгений Александрович**,  
Старший преподаватель кафедры биологии и биотехнологий  
Образование высшее, УГМА, специальность «Лечебное дело», 2005 г.

**Рашидова Шахнида Кузубоевна**, Студентка,  
ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Екатеринбург

**Гармс Елизавета Алексеевна**, Студентка,  
ФГБОУ «Уральский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Екатеринбург

## ШИЗОФРЕНИЯ И ГЕНЕТИКА

**Аннотация:** Шизофрения представляет собой сложное биологическое расстройство с многофакторным механизмом передачи, в котором важную роль играют и негенетические факторы. В настоящее время установлено, что заболевание развивается под совокупным влиянием множества генов, каждый из которых лишь незначительно повышает предрасположенность к болезни.

Недавние исследования в области молекулярной генетики шизофрении, сосредоточенные на позиционных и функциональных генах-кандидатах, предположительно ассоциированных с заболеванием, начали давать крайне интересные результаты. К ним относятся: нейрегулин (NRG-1, 8p12–21), дисбиндин (DTNBP1, 6p22.3), G72 (13q34) / D-аминокислотная оксидаза (DAAO, 12q24), пролиндегидрогеназа (PRODH-2, 22q11.21), катехол-О-метилтрансфераза (COMT, 22q11.21), регулятор G-белковой сигнализации (RGS-4), 5HT<sub>2A</sub>-рецептор, дофаминовый D<sub>3</sub>-рецептор (DRD3).

Применение методов микрочипов позволило локализовать позиционные гены-кандидаты, связанные с дофаминергической, серотонинергической и глутаматергической нейротрансмиссией. Новые проекты по сканированию генома, рассматриваемые в контексте предыдущих исследований, подтверждают наличие кандидатных регионов шизофрении на хромосомах 1q, 2q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q и 22q.

**Ключевые слова:** шизофрения, генетика, ген-кандидат, ассоциативное исследование, анализ сцепления.

**Введение.** Шизофрения является наиболее распространенным тяжелым психическим расстройством. Для нее характерны нарушения поведения, мышления, восприятия и утрата способности к проверке реальности. Распространенность и эпидемиология:

- Заболеваемость шизофренией в мире составляет 15–20 случаев на 100 000 человек в год.
- Распространенность оценивается в 0,5–1%, а пожизненный риск развития заболевания – около 0,9% (1).

Течение и последствия болезни:

- У большинства пациентов заболевание приобретает хроническое течение с частыми рецидивами и госпитализациями.
- Некоторые больные страдают от симптомов на протяжении всей жизни.
- Около 10–15% пациентов с шизофренией становятся зависимыми от посторонней помощи или нуждаются в длительном стационарном уходе.

Социально-экономическое бремя:

- Шизофрения приводит к высокому уровню инвалидизации и наносит значительный ущерб как семьям больных, так и обществу в целом.



- Большинство пациентов заболевают в молодом и продуктивном возрасте (подростковом или раннем взрослом), что усугубляет социальные и экономические последствия.

- Болезнь ложится тяжелым бременем не только на самого пациента, но и на родственников, систему здравоохранения и общество в целом.

- Лечение шизофрении требует значительных финансовых затрат, что делает ее одной из самых дорогостоящих психиатрических патологий.

### **Основы генетики шизофрении**

Семейная агрегация и роль наследственности

Шизофрения имеет семейную форму распространения, но при этом не выделяют четких подтипов с наследственной предрасположенностью. Исследования близнецов и усыновлений (2) показали, что семейные случаи заболевания в основном объясняются генетическими (а не средовыми) факторами. Вклад генетики оценивается в 60–80%.

Несоответствие простым моделям наследования

- Если бы наследование было рецессивным, то у детей двух больных шизофренией родителей заболевание проявлялось бы в 100% случаев, однако реальная частота не превышает 40%.

- Если бы наследование было доминантным, то 50% потомства одного больного родителя имели бы диагноз (в действительности – 8–15%), и у каждого пациента хотя бы один родитель был бы болен (на практике многие больные рождаются у здоровых родителей) (3).

Парадокс конкордантности у близнецов

Распространенность шизофрении среди родственников слишком низка, чтобы соответствовать высокой конкордантности у монозиготных близнецов (50% и более). Это указывает на неполную пенетрантность генетического эффекта (т. е. отсутствие 100%-й вероятности проявления фенотипа). Таким образом, многие родственники больных могут быть носителями "молчащей" генетической предрасположенности.

### **Современные методы генетического анализа сложных заболеваний**

Существующие подходы основаны на изучении ДНК-маркеров у пациентов с целью выявления связи между распределением аллелей этих маркеров и наличием заболевания.

Основные стратегии исследований:

1. Анализ кандидатных генов

- Изучаются вариации ДНК внутри или рядом с генами-кандидатами – генами, которые предположительно связаны с заболеванием на основе их биологической функции.

2. Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS)

- Исследователи анализируют "карты" ДНК-маркеров, распределенных по всему геному, чтобы идентифицировать хромосомные регионы, содержащие локусы, значительно влияющие на предрасположенность к болезни.

3. Метод сцепления (Linkage Analysis)

- Основан на феномене генетического сцепления: если больной родитель передает потомку "болезнетворный" аллель, то вместе с ним наследуются и аллели близлежащих локусов (например, маркерных участков ДНК), поскольку в этой области не произошла рекомбинация (4).

- Это позволяет отслеживать передачу генетических вариантов, связанных с заболеванием, в семьях с высокой частотой случаев болезни.

### **Последние достижения в генетике шизофрении**

При анализе новых данных в области молекулярной генетики шизофрении, особенно прогресса, достигнутого с середины 2002 года, (5) выявили несколько локусов, вызывающих значительный научный интерес. К ним относятся:



1. Позиционные гены-кандидаты:
  - Нейрегулин (NRG-1, 8p21-p12)
  - Дисбиндин (DTNBP1, 6p22.3)
  - G72 (13q34)/D-аминокислотная оксидаза (DAAO, 12q24)
  - Проллиндегидрогеназа (PRODH2, 22q11.21)
  - Катехол-О-метилтрансфераза (COMT, 22q11.21)
  - Регулятор G-белковой сигнализации (RGS-4, 1q21-q22)
2. Функциональные гены-кандидаты:
  - Серотониновый рецептор 5HT2A
  - Дофаминовый рецептор D3 (DRD3)

Как следствие этой сложной картины, точная природа генетической передачи остается неясной. В настоящее время наиболее правдоподобной гипотезой является то, что большинство случаев шизофрении являются результатом полигенного механизма (нескольких или большего числа взаимодействующих генов), вероятно, взаимодействующего с различными не генетическими факторами, которые могут включать внутриутробную вирусную инфекцию, незначительную родовую травму и злоупотребление наркотиками.

**Выводы:** Шизофрения – сложное многофакторное заболевание с генетической предрасположенностью: Генетика играет важную роль в развитии шизофрении (60-80%), но наследование не соответствует простым моделям. Вероятно, требуется взаимодействие нескольких генов и факторов окружающей среды. Шизофрения представляет значительное социально-экономическое бремя: Болезнь имеет высокую распространенность, хроническое течение, приводит к инвалидизации, требует значительных затрат на лечение и оказывает негативное влияние на семьи больных и общество в целом.

*Список литературы:*

1. *Elkin A, Kalidindi S, McGuffin P.* Have schizophrenia genes been found? *Curr Opin Psychiatry.* 2004;17:106–113 [Google Scholar]
2. *Kety SS.* Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophr Bull.* 1998;14:217–222. doi: 10.1093/schbul/14.2.217 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
3. *Tsuang MT, Gilbertson MV, Farone SV.* The genetic of schizophrenia: current knowledge and future directions. *Schizophr Res.* 1991;4:157–171. doi: 10.1016/0920-9964(91)90031-1 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
4. *Mowry BJ, Levinson DF.* Genetic linkage in schizophrenia: method, recent findings and future direction. *Aust N Z J Psychiatry.* 1993;27:200–218. doi: 10.1080/00048679309075769 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
5. *Jablenski A, Sartorius N, Ernberg G, et al.* Schizophrenia: manifestation, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Tencountry study. *Psychol Med Monograph.* 1992; (Suppl 20) doi: 10.1017/s0264180100000904 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

