



**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ТРИГГЕРЫ ШИЗОФРЕНИИ**

<https://orcid.org/0000-0001-9025-6138>

e-mail: MuxtorovaX@bsmi.uz Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1

Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

Мухторова Х.К.

Аннотация: Шизофрения – тяжелое психическое расстройство, характеризующееся эмоциональными, поведенческими и когнитивными расстройствами. Лечение заболевания часто осложнено некомплаентностью и фармакорезистентностью. В этой связи, поиск патофизиологических механизмов, лежащих в основе шизофрении, являются актуальной задачей медицины и фармацевтики. В этой статье обсуждаются новейшие взгляды на патофизиологию генетических факторов риска шизофрении, которые могут быть использованы в ранней диагностике и ПОНИМАНИИ внутриклеточных триггеров заболевания. Отражены ключевые генетические особенности, включая SNP маркеры, мутации и эпигенетические изменения. Современная фармакотерапия шизофрении основана в основном на дофаминергических и серотонинергических антагонистах/частичных агонистах, однако новые открытия в патофизиологии шизофрении позволят в дальнейшем значительно расширить диапазон новых подходов в фармакотерапии и выявить более надежные биомаркеры заболевания. Цель этого обзора – предоставить новейшие сведения о патофизиологии и генетических маркерах риска заболевания, что, несомненно, можно будет использовать при разработке новых подходов в лечении.

Ключевые слова: патофизиология шизофрении, SNP, генетические факторы, фармакотерапия шизофрении



PATHOPHYSIOLOGY AND MOLECULAR GENETIC TRIGGERS OF SCHIZOPHRENIA

Abstract: *Schizophrenia is a severe mental disorder characterized by emotional, behavioral, and cognitive impairments, and treatment of schizophrenia is often complicated by treatment noncompliance and drug resistance. In this regard, the search for pathophysiological mechanisms underlying schizophrenia is an current task of medicine and pharmaceuticals. This article describes the latest insights into the pathophysiology of genetic risk factors for schizophrenia, which can be used in early diagnosis and understanding of the intracellular triggers of the disease. Key genetic features are reflected, including SNP markers, mutations and major epigenetic variations. Modern pharmacotherapy of schizophrenia is based mainly on dopaminergic and serotonergic antagonists/partial agonists, however, new discoveries in the pathophysiology of schizophrenia will further expand the range of new approaches in pharmacotherapy and identify more reliable biomarkers of the disease.*

Keywords: *pathophysiology of schizophrenia, SNP, genetic factors, pharmacotherapy of schizophrenia*

Введение. Шизофрения, как тяжелое хроническое психическое расстройство, относится к социально значимым заболеваниям. Оно имеет прогрессивный характер с нарастанием признаков эмоционально-волевого снижения личности, вплоть до глубокого апатобулического дефекта. У 75 0 0 больных отмечаются частые обострения заболевания, что ведет к потере трудоспособности. Среди лиц, утративших трудоспособность по психическому заболеванию, доля больных шизофренией достигает 50 0 0. Кроме того, шизофрения приводит больных как к частичной, так и полной утрате социальной активности, значительно снижая показатели качества жизни, а для 40-46% пациентов болезнь становится причиной инвалидизации. Своевременная диагностика и лечение этого заболевания на ранних стадиях



является залогом успешного восстановления пациентов, поэтому понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патофизиологических процессов, является крайне важной задачей современной психиатрии. Целью данного обзора явилось раскрытие известных основных триггеров заболевания, которые могут быть использованы для разработки новых диагностических приемов и подходов в лечении психозов.

Заболевание остается актуальным для всех стран мира, не исключая Казахстан. Показатель первичной заболеваемости психозом в РК в 2020 г. составил — 2,4 на 100 тыс. населения [1]. По официальным статистическим данным на предметном наблюдении у психиатра в РК в настоящее время состоит 38417 больных психозом 203,5 на 100 тыс. населения [1].

Шизофрения отличается большим разнообразием психопатологий, среди которых выделяют положительные и негативные симптомы. К основным чертам положительных симптомов относятся бред и галлюцинации, при которых происходит потеря контакта человека с реальностью. Среди негативных симптомов можно выделить нарушение мотивации, снижение спонтанной речи и социальную изоляцию. Нарушение когнитивных функций имеет значительную индивидуальную вариабельность. Как правило, положительные симптомы заболевания имеют тенденцию к рецидиву и регрессии, хотя у некоторых пациентов наблюдаются остаточные долгосрочные психотические симптомы. В свою очередь, негативные и когнитивные симптомы чаще всего становятся хроническими, что непосредственно ведет к нежелательным долгосрочным последствиям для социальной функции человека [2].

Основным методом диагностики заболевания до настоящего времени является клиничко-патофизиологический, а используемые лабораторные и инструментальные исследования не выявляют характерных для шизофрении изменений [3]. Патофизиологический механизм возникновения и прогрессирования психозов, нейропатологическая диагностика и



ассоциированные с заболеванием биомаркеры до настоящего времени идентифицированы не в полной мере [4].

Было предложено несколько различных гипотез, объясняющих neuropathology шизофрению (рисунок 1). Все они сфокусированы на эффектах влияния окружающей среды, генетики, развития нервной системы и нейрохимических воздействиях. Исследования и разработки в области методов визуализации и доклинических исследований привели к совершенствованию этих теорий. Позитрон эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволяют *in vivo* количественно оценить дофаминергическую функцию головного мозга и синтеза дофамина, его высвобождение и наличие в постсинаптических дофаминергических нейронах и транспортерах.

Рисунок 1 — Основные гипотезы возникновения и развития шизофрении

Существует широкий спектр возможностей лечения заболевания. Тем не менее, нейролептики, используемые при лечении шизофрении демонстрируют разный фармакологический профиль за счет различий в эффективности и проявлении побочных эффектов. Эффективное лечение шизофрении осложняется также и фармакорезистентностью. Распространенность фармакорезистентных форм шизофрении оценивается в диапазоне от до 48% [5]. Подсчитано, что для примерно 20% больных шизофренией показаны комбинированное лечение и полипрагмазия антипсихотическими препаратами [6]. Стратегии увеличения, используемые в клинической практике, включают: добавление другого нейролептика, одновременное введение бензодиазепинов или стабилизаторов настроения, а также повторяющиеся курсы транскраниальной магнитной стимуляции или электросудорожной терапии.



Направленность психофармакотерапии основана, прежде всего, на дофаминовых и глутаматных гипотезах шизофрении. Принято считать, что основные эффекты антипсихотиков различных генераций реализуются за счёт влияния на систему дофаминергической нейротрансмиссии (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5), а также системы серотонина: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HTT транспортёр серотонина, кодируется геном SCL6A4. К факторам, задействованным в фармакокинетике антипсихотиков, относятся: система ферментов цитохрома (CYP) P450, гликопротеин P кодируется геном MDR1 (синоним ABCB 1) [7].

Все современные нейролептики модулируют функцию дофаминовых D₂ рецепторов. Уже доказана нелинейная связь между функционированием D₂ рецепторов и проявлениями клинических ответов и побочных эффектов на прием современных нейролептиков. С увеличением вовлеченности D₂ рецепторов в ответ на действие антипсихотического лечения увеличивается и риск экстрапирамидальных побочных эффектов [8]. Процесс синтеза дофамина вовлечен в проявление клинических симптомов во время острой фазы шизофрении. Одним из триггерных факторов процесса служит стресс, который изменяет уровень дофамина, что, в конечном счете, приводит к дисрегуляции нервной системы, и, как следствие, к развитию психотических расстройств [9,10].

Действие глутамата в качестве нейротрансмиттера осуществляется с участием ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов. Глутаматная гипотеза шизофрении основана на дисфункции N-Meum-Даспаратного рецептора (NMDA). В настоящее время изучаются последствия влияния кетамина на функцию мозга у здоровых добровольцев; исследования сосредоточены на концентрации глутамата в мозге пациентов с продромальным симптомом во время первого и последующих эпизодов психоза. Дисфункция как так и пресинаптический синтез дофамина выражаются в клинических проявлениях шизофрении. Доказана связь между



пресинаптической функции дофамина и положительными симптомами болезни, а также между функцией глутамата и проявлением негативных когнитивных симптомов [10].

С целью усовершенствования диагностики шизофрении, предсказание терапевтического ответа на действие антипсихотиков, разработку новых лекарственных средств и, в конечном итоге, персонализировать лечение, необходимо, прежде всего, определить новые специфические и чувствительные биомаркеры заболевания [11]. Исследование биомаркеров крови рассматривается как возможный вариант диагностики, профилактики и лечения. Это связано с тем, что нарушение регуляции генов и их экспрессия, эпигенетические паттерны, количество белков, метаболические и воспалительные процессы, происходящие в организме заболевших напрямую связаны с проявлениями шизофрении [11].

Шизофрения тесно связана с генетическими факторами, включая наличие однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), изменения числа копий генов и генную экспрессию. Кроме того, комбинации различных механизмов патогенеза, включая aberrантное метилирование ДНК, измененный гистоновый код, нарушение присоединения эпигенетических комплексов к ДНК, aberrантное полиаденилирование пре-мРНК и неправильный сплайсинг играют основополагающую роль в развитии шизофрении [12]. Наследственное бремя шизофрении оценивается приблизительно в 80%. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили более 100 локусов, содержащих гены, ассоциированные с шизофренией. Оценка полигенных баллов позволяет определить риск шизофрении на основе анализа количества аллелей риска и их вклада в развитие заболевания.

Метилирование ДНК эпигенетический процесс, в результате которого образуется 5-метилцитозин; он играет ключевую роль в таких процессах, как импринтинг, инактивация X-хромосомы, сайленсинг транспозонов, регуляция стабильности генома и структуры хроматина. Шизофрения связана с



патологическим метилированием ДНК нескольких генов, в том числе кодирующих рилин, катехол-О метилтрансферазу (КОМТ), моноаминоксидазу А, рецептор серотонина 2А, фактор транскрипции SOX-10 и другие. К сожалению, еще не определена специфическая для шизофрении «панель метилирования», и остается нерешенным вопрос — являются ли эти изменения причинами или, все же, последствиями развития психоза [12].

Большинство вариантов генетически ассоциированных рисков, связанных с шизофренией, были обнаружены в некодирующих областях, которые составляют 70%-80% генома. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs, long noncoding RNA) могут взаимодействовать с ДНК РНК и белками, влияя на транскрипционные и посттранскрипционные процессы, такие как сплайсинг, полиаденилирование и регуляцию стабильности транскриптов. МикроРНК (miRNA, миРНК) представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые регулируют более 50 000 генов, кодирующих белки, действуя как промоторы или энхансерные элементы; микроРНК могут участвовать в метилировании ДНК, гистонов и хроматина. Как и lncRNA, так и miRNA могут влиять на появление различий в генетических вариантах генов, особенно на их SNP, которые, в свою очередь, могут увеличить риск возникновения психоза [12, 3].

Микроделеции в области хромосомы 22q11.2 являются одним из хорошо известных генетических факторов риска психоза, ведущих к повышению риска развития заболевания до 30-40% [14]. Ген КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза), основного катабolicкого фермента дофамина, расположен в этой микроделеционной области. Помимо этого, функциональный полиморфизм гена КОМТ, а именно замена валина на метионин (VAL/MET) в кодоне 108, является главной причиной различия в катабolicкой активности белка, что впоследствии влияет на уровень дофамина в клетках [15]. MET-версия аллеля не так стабильна, как VAL-версия,



вызывающая снижение активности КОМТ и повышение уровня дофамина, особенно в префронтальной зоне коры [16].

Локус главного комплекса гистосовместимости (МНС) расположен на хромосоме 6; он содержит гены, кодирующие белки, необходимые для адаптивного иммунитета, и, к тому же, имеет значимое влияние на развитие синдрома шизофрении за счет увеличения экспрессии компонента комплемента 4А (С4А). Половые различия в гене С4 могут объяснить феномен повышенной предрасположенности к заболеванию именно мужчин. Пациенты с повышенным уровнем синтеза С4 характеризуются сниженным, либо полностью отсутствующим ответом на антипсихотические препараты. Экспрессия кодирующих генов CSMD1 и CSMD2 регулирует функцию С4 компонента и связана со снижением синтеза этого белка при шизофрении, а также со снижением познавательной и исполнительной функции в целом [17, 18]. Кроме того, в качестве генов, ответственных за предрасположенность к шизофрении, согласно GWAS исследованиям, признаны гены толл-подобных рецепторов (TLR), которые принимают участие в молекулярной передаче сигналов, раннее развитие мозга, синаптическую пластичность и нейрогенез [17].

Еще одними генами кандидатами, оказывающими влияние на проявление признаков шизофрении, являются гены, кодирующие нейрегулин-1 и нейрегулин-3. Гены кодируют несколько возможных белков, влияющих на дифференцировку нейронов и миграцию. Роль нейрегулина-1 при шизофрении недостаточно известна, но повышенная передача сигналов нейрегулина-1 приводит к гиперактивации рецептора NMDA (в соответствии с глутаматной гипотезой шизофрении). Нет никаких доказательств о гиперэкспрессии самого нейрегулина-1; однако возможность мутаций, вызывающих производство белков с усиленной функцией, все еще рассматривается [14]. Нейрегулин-3 является лигандом для рецептора тирозин-протеинкиназы erbB-4 (ErbB4) и различные генетические варианты



гена нейрегулина-3, особенно связанные с полиморфизмом аллеля rs10748842, ассоциированы с более высоким риском шизофрении и когнитивных нарушений [19]. Многочисленные исследования на мышах показали связь функциональных изменений в этих генах и усиления двигательной активности, социальных и эмоциональных нарушений поведения и когнитивных функций, которые являются общими симптомами шизофрении [20, 21]. Ген, кодирующий дисстрибевин связывающий белок (также известный как дисбиндин или DTNBP1) также был идентифицирован как locus, связанный с проявлением заболевания; однако специфических мутаций, связанных с этим участком ДНК и повышающих риск болезни, не обнаружено. Пониженная экспрессия DTNBP1 была обнаружена в мозге больных шизофренией, а гаплотипы риска этого гена были связаны с проявлением повышенной негативной симптоматики [16].

Ген Disrupted in Schizophrenia (DISC1) связан с проявлением психоза, в основном, из-за мутации, вызывающей транслокацию между экзонами 8 и 9 [16]. Молекулярный механизм этой мутации неизвестен, но укороченный мутантный белок DISC1 не способен к димеризации и может взаимодействовать с другими белками. Экспрессия DISC1 особенно высока во время развития нервной системы в поздней внутриутробной и ранней однако влияние экспрессии DISC1 продолжается и во взрослом возрасте. В патофизиологии шизофрении участвует не только сам DISC1, но также и его комплексы с другими белками, такими как ассоциированный с микротрубочками белок 1A, киназа гликогенсинтазы 3, фосфостераза 4 и белок фасцикуляционный и элонгационный zeta-1 [16, 22-24].

Ассоциированный с синапсом белок SNAP25 участвует в докинге и прикреплении синаптических везикул к пресинаптической мембране во время высвобождения нейротрансмиттера. Вариант промотора rs6039769 с аллелем риска С вызывает увеличение экспрессии SNAP25, что, вероятно, приводит к увеличению митохондриального тела и усилению функциональной



связи между миндалевидным телом и вентромедиальной префронтальной корой у мужчин, страдающих шизофренией. Соответственно, эта модуляция в пластичности связи префронтальной коры и лимбической системы, как раз, и вызывает повышение риска психозов [25].

Ген, кодирующий фактор транскрипции 4 (TCF4), является еще одним геном, ассоциированным с шизофренией и подтвержденным GWAS исследованиями. Он кодирует транскрипционные факторы класса I, имеющие в основной мотив спираль-петля-спираль, и, тем самым, играет решающую роль в регуляции развития нервной системы. Измененная экспрессия TCF4 в передний мозг трансгенных мышей вызывает изменение когнитивных функций и длительную депрессию [26]. Многие другие гены, связанные с диагнозом шизофрения, о которых сообщалось в литературе [27-29], а также описание всех этих генов, выходит далеко за рамки данного обзора.

Выводы. Таким образом, проведенный обзор приводит новейшие сведения о молекулярно-генетических триггерах такого тяжелого психического расстройства как шизофрения и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения особенностей патофизиологии, на основе которых будет возможна разработка практических рекомендаций по повышению эффективности диагностико-лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении больных параноидной шизофренией, что подтверждает актуальность настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Herall N.A., Befine H., CoB A.M. Служба охраны психического здоровья в Республике Казахстан. — Алматы, 2021. — 92 с.
2. Negaj N.A., Bejpeisov D.M. Sluzhba ohrany psichicheskogo zdorov'ya. Statisticheskij sbornik. — Almaty, 2021. — 92 pp.
3. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // Lancet. — 2016. — V.2. — Ng 388(10039). -P. 86-97. doi:



- 3 Deep-Soboslay A., Akil M., Martin c.E., Bigelow L.B., Herman M.M., Hyde T.M., Kleinman J.E.. Reliability of psychiatric diagnosis in postmortem research *Biol Psychiatry*. - 2005. - V.I. -Np57(1). - P. 96-101. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.016. PMID: 15607306.
- 4 Kleinman J.E., Law A.J., Lipska BK., Hyde T.M., Ellis J.K., Harrison P.J., Weinberger D.R. Genetic neuropathology of schizophrenia: new approaches to an old question and new uses for postmortem human brains // *Biol Psychiatry*. — 2011. — V.15. — Np69(2). P.140-145. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.10.032.
- 5 Bebawy M., Chetty M. Differential pharmacological regulation of drug efflux and pharmaco-resistant schizophrenia // *Bioessays*. 2008. v.30. P. 183-188 doi: 10.1002/bies.20706.
- 6 Gallego J.A., Bonetti L, Zhang J., Kane J.M., Correll C.U. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 *Schizophr Res*. — 2012. - V.138. - P. 18-28 doi: 10.1016/j.schres.2012.03.018.
- 7 Grayson D.R., Guidotti A. The dynamics of DNA methylation in schizophrenia and related psychiatric disorders // *Neuropsychopharmacology*. — 2013. — V .38(1). — P. 138-66. doi: 10.1038 npp.2012.125.
- 8 Nordström A.L., Farde L., Wiesel F.A., Forslund K., Pauli S., Halidín C., Uppfeldt G. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients // *Biol Psychiatry*. — 1993. — V .33. — P. 227235 doi: 10.1016
- 9 Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia *Am J Psychiatry*. — 2000. v. 157. P. 514-520 doi•.10.1176 appi.ajp.157.4.514.
- 10 Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21 century *J Psychopharmacol*. 2015. - V. 29. - P. 97-115 doi: 10.1177 0269881114563634.



- 11 Lai C.v., Scarr E., Udawela M., Everall 1., Chen w.J., Dean B. Biomarkers in schizophrenia: A focus on blood based diagnostics and theranostics // World J Psychiatry. 2016. -V.6. -P. 102-117 doi: 10.5498/wjp.v6.i1.102.
- 12 Blokhin I.O., Khorkova O., Saveanu R.V., Wahlestedt C. Molecular mechanisms of psychiatric diseases // Neurobiol Dis. 2020. v. 146. P.105-136 doi: 10.1016/j.nbd.2020.105136.
- 13 Brum C.B., Paixão-Cörtes V.R., Carvalho A.M., Martins-Silva T., Carpena M.X., Ulguim K.F., Luquez K.Y.S., Salatino-Oliveira A., Tovo-Rodrigues L. Genetic variants in miRNAs differentially expressed during brain development and their relevance to psychiatric disorders susceptibility World J Biol Psychiatry. 2020. P. 1-12 doi: 10.1080 15622975.2020.1834618.
- 14 McCutcheon R.A., Reis Marques T., Howes O.D. Schizophrenia-An Overview JAMA Psychiatry. - 2020.- V.77. -P. 201-210 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
- 15 Howes O.D., McCutcheon R., Owen M.J, Murray R.M. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia Biol Psychiatry. — 2017. — V .81. P.9-20 doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.