

А. Н. Нестерович, В. Г. Обьедков

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ШИЗОФРЕНИИ В КОНТЕКСТЕ ДИМЕНСИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Республиканский научно-практический центр психического здоровья,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приводится обзор литературы, посвященной генетическим исследованиям отдельных фенотипических паттернов шизофрении (т. н. «дименсий») – продуктивных симптомов, негативных симптомов и дезорганизации. Анализ наследуемости фенотипа в семьях, а также результаты молекулярно-генетических исследований указывают на то, что негативные симптомы шизофрении, а также дезорганизация наследуемы в большей степени, чем бред и галлюцинации, и могут быть детерминированы т. н. «генами-модификаторами». Обнаружение новых «генов-модификаторов» шизофрении в контексте дименсиональной модели позволит лучше понять природу заболевания и выявить новые, потенциально модифицируемые механизмы патогенеза данного заболевания

Ключевые слова: шизофрения, дименсиональная модель, дименсии, симптомы, клинические, генетика, генетические, гены.

A. N. Nestsiarovich, V. G. Obyedkov

CLINICAL-GENETIC INVESTIGATIONS OF SCHIZOPHRENIA IN THE CONTEXT OF DIMENSIONAL MODEL

The article provides the overview of the literature concerning genetic investigations of single phenotypic traits of schizophrenia («dimensions») – positive symptoms, negative symptoms and disorganization. The analysis of phenotypic traits heritability in family and the results of the molecular genetic studies show that the negative symptoms of schizophrenia and disorganization are heritable to a greater extent compared to delusions and hallucinations and can be determined by the so-called «modifier-genes». Search for the new «modifier-genes» in the context of schizophrenia dimensional model may contribute to better understanding of disease nature and to discover new potentially modifiable mechanisms of its pathogenesis.

Key words: schizophrenia, dimensional model, dimensions, symptoms, clinical, genetics, genes.

Шизофрения является клинически полиморфным заболеванием. Множество симптомов создают объективные трудности для их систематизации и классификации. Использование факторного анализа позволило частично решить проблему клинической гетерогенности шизофрении и выделить в ее полиморфной структуре несколько консолидированных симптоматических паттернов, изменяющихся совместно. Результатом этого стало создание дименсиональной модели шизофрении, ставшей альтернативой традиционному категориальному подходу и позволяющей воспроизвести весь спектр клинических проявлений заболевания в многомерной системе психопатологических измерений, т. н. «дименсий» (dimension (англ.) – измерение, размерность, протяжение). «Дименсии» представляют собой относительно независимые симптоматические комплексы (паттерны), характеризующиеся собственной динамикой, ответом на лечение и представляющие

собой различные мишени терапевтического воздействия. В 2005 году экспертами ВОЗ регламентирована трехфакторная дименсиональная модель шизофрении, основанная на концепции Bilder (1985) [4] и Liddle (1987) [18], и включающая три «классических» психопатологических дименсии: позитивные симптомы (бред, галлюцинации), негативные симптомы (аффективное уплощение, бедность речи, апатия, абulia, ангедония, асоциальность) и «дезорганизация» (странное поведение и формальные расстройства мышления: смысловые соскальзывания, ответы по касательной, паралогичность, обстоятельность, логорея и др.) [2]. **Выраженность симптомов каждой из дименсий может быть оценена с помощью психометрических шкал, среди которых наиболее часто используются SAPS (the Scale for the Assessment of Positive Symptoms)/SANS (the Scale for the Assessment of Negative Symptoms), PANSS (the Positive And Negative Syndrome Scale), PNSRS (Positive**

and Negative Symptoms Rating Scale) и др. Данные эмпирических наблюдений, подтвержденные методами математической статистики, позволили предполагать автономность патогенетических механизмов каждой из клинических размерностей, а также их относительно специфический морфологический субстрат, что и стало предметом научного поиска в нейропсихиатрии, начиная с последних десятилетий XX века. Результатом всестороннего анализа научной проблемы стал тезис о том, что клиническая вариабельность шизофрении отражает лежащую в ее основе генетическую гетерогенность, детерминирующую специфические метаболические, электрофизиологические нарушения и соответствующие им когнитивные и перцептивные дисфункции. Тем не менее, до сих пор остается неясным, в какой степени наследуются различные симптоматические дименсии шизофрении.

Цель данной работы – провести обзор литературы, посвященной исследованию генетических предикторов различных психопатологических дименсий шизофрении.

Поиск соответствующих публикаций производился в электронных базах данных «Scopus» и «Springer Link» с 1980 по 2014 г. путем комбинации ключевых слов и словосочетаний: шизофрения, дименсиональная модель, дименсии, симптомы, клинический, гены, генетические.

Генетические исследования в семьях

Среди ранних исследований, наиболее близких к исследуемой теме, можно выделить работу Delisi с соавт. (1987) [8], изучавших 53 пары сиблингов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, с помощью Manchester Scale. Исследователи не обнаружили достоверной корреляции в парах как в отношении негативных симптомов, так симптомов психотизма. Однако, Hwu в соавт. в 1997 г. [16] в аналогичном исследовании 46 пар сиблингов обнаружили слабую корреляцию данных симптомокомплексов в парах (симптомы оценивались с помощью шкалы Positive and Negative Symptoms Rating Scale (PNSRS)).

В исследовании Cardno в соавт. [5] с помощью операциональных критериев для психических расстройств (англ., Operational Criteria checklist for psychotic disorders, OPCRIT) оценивалась выраженность психотических симптомов в парах конкордатных близнецов (44 монозиготных пар vs. 13 дизиготных пар), страдающих расстройствами шизофренического спектра. Как у монозиготных, так и у дизиготных близнецов коэффициенты корреляции психотических симптомов оказались незначительными ($r = 0.19$ и 0.27 соответственно). Для дименсии негативных симптомов также не обнаружено значимых клинических

отличий. Однако, корреляция симптомов дезорганизации оказалась почти в два раза выше в группе монозиготных близнецов (MZ), по сравнению с дизиготными (DZ) ($r_{MZ}/r_{DZ} (0.63/0.24) = 2.63$; $p < 0.0005$). Wickham et al. в этом же году в своей работе сопоставляли клиническую картину шизофрении у 155 пробандов и их заболевших родственников первой и второй степени родства с помощью шкалы Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) и обнаружили достоверную корреляцию выраженности негативных симптомов и дезорганизации [35].

Torgersen в соавт. в 2002 г. изучали выраженность шизотипических черт при расстройствах шизофренического спектра в выборке дискордантных близнецов с помощью специальной шкалы (the Schedule for Schizotypal Personalities, SSP) обнаружено, что монозиготные близнецы ($n = 16$) имели в два раза более выраженные симптомы психотизма, по сравнению с дизиготными ($n = 31$) [32].

В 2008 г. Rietkerk в соавт. провели мета-анализ результатов клинко-генетических исследований шизофрении с 1980 по 2007 гг., выполненных с использованием дименсионального подхода, и обнаружили около 35 соответствующих работ [25]; из них лишь 10 работ были посвящены анализу наследуемости клинических дименсий шизофрении в семьях; и не обнаружено ни одного соответствующего исследования шизофрении в приемных семьях. Авторы проанализировали пять работ, в которых изучался паттерн наследования симптомов шизофрении в парах сиблингов (размер выборок от 169 до 383 пациентов), и рассчитали взвешенный комбинированный коэффициент корреляции (англ., weighted combined correlation coefficient) с последующей его трансформацией в значения Fisher's Z для каждой из психопатологических дименсий. Продуктивная психотическая симптоматика обнаружила статистически значимую корреляцию в парах сиблингов (корреляция = 0.18 ; $Z = 5.76$; $p < 0.0001$), как и дименсия негативных симптомов (корреляция = 0.17 , $Z = 5.18$ $p < 0.0001$), но наиболее сильную корреляцию обнаружила дименсия дезорганизации (корреляция = 0.28 , $Z = 7.76$; $p < 0.0001$) [25].

Молекулярно-генетические исследования, проведенные в контексте дименсиональной модели шизофрении, относительно немногочисленны, не смотря на тезис о том, что принятие симптоматических дименсий в качестве количественных фенотипов позволяет повысить мощность генетических исследований типа «анализ ассоциаций» («allelic association studies») и «анализ сцепления» («linkage study») [23, 25].

Результаты ряда научных работ указывают на значительную связь клинических черт шизо-

френии с полиморфизмом отдельных генов [10, 27, 31, 36]. **Fanous A. в соавт. предположили существование «генов-посредников» («modifier gene»),** которые, не влияя на риск развития самого заболевания, способны изменять его клиническую картину, а также **«генов-посредников и уязвимости» («susceptibility-modifier gene»),** которые повышают риск развития заболевания и определяют его клиническую картину [12].

В клиничко-генетическом исследовании Rosa в соавт. (2002) [26] для оценки симптомов расстройств шизофренического спектра использовался опросник Comprehensive Assessment of Symptom History (CASH): дименсия психотизма проявила связь с полиморфизмом участка D1S1679 в регионе первой хромосомы 1q21–22, в котором располагаются сразу два гена-кандидата шизофрении: Cx50 gap junction unit, кодирующий субъединицу щелевого контакта электрических синапсов мозга [21] и hKCa3, кодирующий медленный кальций-зависимый калиевый канал. Derosse в соавт. (2006) обнаружили достоверную связь симптома бредовых идей при шизофрении (шкала Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)) с гаплотипом DISC (Disrupted in schizophrenia-1) («five-locus haplotype containing Ser704Cys») [10].

McGrath в соавт. (2009) предложили новую модель фенотипических дименсий шизофрении, основанную на «lifetime» характеристиках (т. е. изменениях, происходящих на протяжении жизни индивида), а именно: бред, галлюцинации, дезорганизация, негативные симптомы, аффективные нарушения, коммуникабельность в детстве и подростковом возрасте, успеваемость в школе, нетрудоспособность и продромальные факторы. Авторы обнаружили разную степень наследуемости данных характеристик в семейных исследованиях [20]. Фактор бредовых идей, рассматриваемый в контексте новой дименсиональной модели, в исследовании Chen P. в соавт. проявил достоверную ассоциацию с полиморфизмом гена Neuregulin 3 (NRG3) на хромосоме 10q22-q23 [7], а фактор «коммуникабельность в детстве и подростковом возрасте» в исследовании Liu в соавт. проявил ассоциацию с другим геном-кандидатом шизофрении – Reelin (RELN), кодирующим белок внеклеточного матрикса, необходимый для процессов созревания и дифференцировки нейронов и нейронального прунинга [19].

Arinami et al. в 1994 г. [3] сообщали, что вариант DRD2 311Cys/Ser гена, кодирующего рецептор дофамина в головном мозге, достоверно ассоциирован с выраженностью негативных симптомов шизофрении (N = 156, Manchester scale); тем не менее, данная находка была опровергнута Seretti в соавт. (2000), повторившими исследование на выборке из 887 пациентов с расстрой-

ствами шизофренического спектра и обнаружившими ассоциацию данного полиморфного локуса с симптомами бреда и дезорганизации (шкала OPCRIT): гетерозиготы по гену DRD2 Ser/Cys311 имели достоверное большее количество баллов дезорганизации, чем гомозиготы DRD2 Ser 311 [28]. Эти же авторы (Seretti в соавт.) через год на большей выборке (N = 2,011) обнаружили связь бредовых идей с полиморфными вариантами гена рецептора дофамина DRD4 [27]. В работе Cardno A. в соавт. (1999) [6] дименсия психомоторного обеднения при шизофрении (N = 203) проявила ассоциацию с тринуклеотидным повтором CAG в области гена-кандидата hKCa3 – данный ген кодирует медленный калиевый канал, активируемый кальцием, высвобождаемым внутриклеточно [22].

Wilcox в соавт. (2002) [34] обнаружили связь негативных симптомов шизофрении (N = 136, шкала Diagnostic Interview for Genetic Studies, DIGS) с локусом 12q22 – ранее данный регион не изучался в связи с шизофренией, однако недалеко от него располагается ген, кодирующий phenylalanine hydroxylase (PAH) – фермент, вовлеченный в синтез нейротрансмиттеров [26]. Те же авторы обнаружили связь симптомов дезорганизации с локусами 6p21 и 6q11.2–6q14.2, 20q11 и 9pter, однако данные регионы также ранее не проявляли ассоциацию с шизофренией.

Негативные симптомы шизофрении проявили ассоциацию с геном dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1), кодирующим дисбиндин (шкала SCID, 270 семей, шкала OPCRIT, 181 пациент) [9, 11], а также с полиморфизмом A779C в 7 интроне гена Tryptophan hydroxylase gene (TPH) [30], в исследовании Shinkai в соавт. (N = 330, Manchester Scale). Негативные симптомы в выборке лиц, страдающих психозом, проявили взаимосвязь с такими генами-кандидатами шизофрении как brain-derived neurotrophic factor (BDNF), dopamine transporter gene (SLC6A3), dystrobrevin-binding protein1 (DTNBP1) [12, 14]. Однако недавно проведенное полногеномное исследование клиничко-генетических ассоциаций в рамках дименсий психотизма, негативных симптомов\дезорганизации и аффективных нарушений, не обнаружило статистически достоверных взаимосвязей [13].

Исследователи из Южной Кореи в 2013 г. [29] провели крупное клиничко-генетическое исследование, нацеленное на анализ возможной ассоциации дименсий шизофрении с локусами хромосом («genome-wide quantitative trait locus linkage analysis»), а также единичными полиморфизмами генов (single nucleotide polymorphism, SNP). Исследовались 56 семей, включавших 183 субъекта, из которых 123 страдали шизофренией; при этом анализировались более 6000 различных SNP.

Статистически значимых ассоциаций не обнаружено, однако показана предположительная связь («suggestive linkage») с хромосомными регионами таких дименсий как: непараноидные бредовые идеи (участок 15q26.1), продромальные нарушения (2p24.3 и 7q31.1), негативные симптомы (1q32.1, 9p21.3 и 9q31.2). Некоторые из данных регионов проявили ассоциацию с шизофренией в предыдущих исследованиях (15q26.1 и 2p24.3) [15, 33], либо расположены рядом с таковыми генами (участок 1q32.1 расположен на расстоянии 5Mb от гена D1S249, предположительно связанного с шизофренией) [17], а регион 7q31.1 проявил связь с аутизмом [1] и специфическими расстройствами речи [24].

Таким образом, в целом следует отметить многочисленность работ, посвященных клинико-генетическим исследованиям шизофрении в контексте размерной модели. Результаты имеющихся исследований указывают на наличие генетической обусловленности дименсии негативных симптомов и дезорганизации. Существующие противоречия в результатах исследований могут быть связаны с шириной диагностических критериев включения пациентов в выборки. Некоторые работы, фокусирующиеся на изучении продуктивных либо негативных симптомов шизофрении, изначально не использовали размерную модель и не измеряли отдельно выраженность симптомов дезорганизации, а потому часть обнаруженных находок могла относиться к пациентам со «смешанными» симптомами.

На основании вышеизложенного можно сделать следующие **выводы**:

1. Дименсия негативных симптомов и дезорганизация при шизофрении имеют собственные генетические предикторы, что говорит о целесообразности дальнейших поисков биологических маркеров специфичных для каждой из данных размерностей.

2. Для объективизации результатов генетических исследований при шизофрении необходимым на этапе планирования является использование размерного подхода с учетом преморбидных особенностей пациента и его функционирования «в длиннике» заболевания.

3. Обнаружение новых «генов-посредников» шизофрении в контексте размерной модели позволит лучше понять природу заболевания и выявить новые, потенциально модифицируемые механизмы патогенеза данного заболевания.

Литература

1. Allen-Brady, K. Genome-wide linkage in Utah autism pedigrees / K. Allen-Brady [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15. – P. 1006–15.

2. Andreasen, N. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus / N. Andreasen [et al.] // *The American Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 441–9.

3. Arinami, T. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia / T. Arinami [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P. 703–4.

4. Bilder, R. Symptomatic and neuropsychological components of defect states / R. Bilder [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 1985. – Vol. 11. – P. 409–19.

5. Cardno, A. Twin study of symptom dimensions in psychoses / A. Cardno [et al.] // *Br. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 179. – P. 39–45.

6. Cardno, A. CAG repeat length in the hKCa3 gene and symptom dimensions in schizophrenia / A. Cardno [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – P. 1592–6.

7. Chen, P. Fine mapping on chromosome 10q22-q23 implicates Neuregulin3 in schizophrenia / P. Chen [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2009. – Vol. 84. – P. 21–34.

8. Delisi, L. Clinical features of illness in siblings with schizophrenia or schizoaffective disorder / L. Delisi [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1987. – Vol. 44. – P. 891–6.

9. Derosse, P. Dysbindin genotype and negative symptoms in schizophrenia / P. Derosse [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 532–4.

10. Derosse, P. Disrupted in schizophrenia 1 genotype and positive symptoms in schizophrenia / P. Derosse [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 61 (10). – P. 1208–10.

11. Fanous, A. Relationship between a high-risk haplotype in the DTNBP1 (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia / A. Fanous [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162. – P. 1824–32.

12. Fanous, A., Kendler, K., Genetic heterogeneity, modifier genes, and Quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for a framework / A. Fanous, K. Kendler // *Molecular Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10. – P. 6–13.

13. Fanous, A. Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: polygenic effect on disorganized symptoms / A. Fanous [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 169. – P. 1309–17.

14. Fanous, A. Clinical features of psychotic disorders and polymorphisms in HT2A, DRD2, DRD4, SLC6A3 (DAT1), and BDNF: a family based association study / A. Fanous [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2004. – Vol. 125B. – P. 69–78.

15. Hong, K. Genome-wide significant evidence of linkage of schizophrenia to chromosomes 2p24.3 and 6q27 in an SNP-Based analysis of Korean families / K. Hong [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2009. – Vol. 150B. – P. 647–52.

16. Hwu, H. Concordance of positive and negative symptoms in coaffected sib-pairs with schizophrenia / H. Hwu [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – Vol. 74. – P. 1–6.

17. Jang, Y. Linkage of schizophrenia with chromosome 1q32 in Korean multiplex families / Y. Jang [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2007. – Vol. 144B. – P. 279–84.

18. *Liddle, P.* The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy / P. Liddle // *Br. J. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 151 (2). – P. 145–51.
19. *Liu, Y.* Replication of an association of a common variant in the Reelin gene (RELN) with schizophrenia in Ashkenazi Jewish women / Y. Liu [et al.] // *Psychiatric Genetics.* – 2010. – Vol. 20. – P. 184–6.
20. *McGrath, J.* Familiality of novel factorial dimensions of schizophrenia / J. McGrath [et al.] // *Archives of General Psychiatry.* – 2009 – Vol. 66. – P. 591–600.
21. *Ni, X.* Connexin 50 gene on human chromosome 1q21 is associated with schizophrenia in matched case control and family-based studies / X. Ni [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 44. – P. 532–6.
22. *Nicoll, R.* The coupling of neurotransmitter receptors to ion channels in the brain / R. Nicoll // *Science.* – 1988. – Vol. 241. – P. 545–51.
23. *Neale, M.* The power of the classical twin study to resolve variation in threshold traits / M. Neale [et al.] // *Behavior. Genetics.* – 1994. – Vol. 24. – P. 239–58.
24. *O'Brien, E.* Association of specific language impairment (SLI) to the region of 7q31 / E. O'Brien [et al.] // *American Journal of Human Genetics.* – 2003. – Vol. 72. – P. 1536–43.
25. *Rietkerk, T.* The genetics of symptom dimensions of schizophrenia: Review and meta-analysis / T. Rietkerk [et al.] // *Schizophrenia Research.* – 2008. – Vol. 102. – P. 197–205.
26. *Rosa, A.* 1q21–q22 locus is associated with susceptibility to the reality-distortion syndrome of schizophrenia spectrum disorders / A. Rosa [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114. – P. 516–18.
27. *Serretti, A.* DRD4 exon 3 variants associated with delusional symptomatology in major psychoses: a study on 2,011 affected subjects / A. Serretti [et al.] // *American Journal of Medical Genetics.* – 2001. – Vol. 105. – P. 283–90.
28. *Serretti, A.* Dopamine receptor D2 Ser/Cys 311 variant is associated with delusion and disorganization symptomatology in major psychoses / A. Serretti [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5. – P. 270–4.
29. *Seunghyong, Ryu.* Genome-wide linkage scan of quantitative traits representing Symptom dimensions in multiplex schizophrenia families / Seunghyong Ryu [et al.] // *Psychiatry Research.* – 2013. – Vol. 210. – P. 756–60.
30. *Shinkai, T.* Polymorphisms of tryptophan hydroxylase gene and the symptomatology of schizophrenia: an association study / T. Shinkai [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 2000. – Vol. 10. – P. 165–71.
31. *Sun, J.* Investigating association of our gene regions (GABRB3, MAOB, PAH, and SLC6A4) with five symptoms in schizophrenia / J. Sun [et al.] // *Psychiatry Research.* – 2012. – Vol. 198. – P. 202–6.
32. *Torgersen, S.* Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum / S. Torgersen [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 54. – P. 33–8.
33. *Vazza, G.* Genome-wide scan supports the existence of a susceptibility locus for schizophrenia and bipolar disorder on chromosome 15q26 / G. Vazza [et al.] // *Molecular Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12. – P. 87–93.
34. *Wilcox, M.* Genome scan of three quantitative traits in schizophrenia pedigrees / M. Wilcox [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 52. – P. 847–54.
35. *Wickham, H.* Familiality of symptom dimensions in schizophrenia / H. Wickham [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 47. – P. 223–32.
36. *Zhang, X.* The CCK-A receptor gene possibly associated with positive symptoms of schizophrenia / X. Zhang [et al.] // *Molecular Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5. – P. 239–40.