

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ В РАЗВИТИИ ШИЗОФРЕНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Семейные и близнецовые исследования, а также исследования усыновленных детей позволили определить генетический вклад в развитии шизофрении и других расстройств шизофренического спектра. Анализы близнецовых данных подтвердил генетическую предрасположенность и важность предшествующих стрессовых событий, как основных детерминант шизофрении. Современный подход заключается в исследованиях гипотезы взаимодействия генов и окружающей средой (GxE). Генно-средовое взаимодействие происходит, когда сила воздействия внешних средовых факторов на здоровье зависит от генотипа человека (или, наоборот, когда средовые факторы сдерживают генетические эффекты). В этой статье описываются современные подходы к изучению генетики шизофрении и оценки генно-средовых взаимодействий.

Ключевые слова: шизофрения, генетика, генно-средовые взаимодействия, эндофенотип.

N. V. Khamenka

GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF SCHIZOPHRENIA

Studies of families, twins and adoptees have helped to quantify the genetics contributions to schizophrenia and other disorders of schizophrenia spectrum. Analyses of in twin data have confirmed genetic susceptibility and recent life stresses as the major determinants of schizophrenia. Modern approach in research is testing of hypothesis of measured gene-environment interaction (GxE). A GxE occurs when the effect of exposure to an environmental pathogen on health is conditional on a person's genotype (or conversely, when environmental experience moderates genes' effects on health condition. This article describes the contemporary state of art in regard to genetics of schizophrenia and hypotheses of measured gene-environment interaction.

Key words: schizophrenia, genetics, genetic-environmental interaction, endophenotype.

На протяжении последних лет шизофрения остается самым неопределенным, и, вместе с тем наиболее широко диагностируемым психическим заболеванием, независимо от популяции и применяемых диагностических систем. Распространенность шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8-1%, а заболеваемость составляет 15 на 100 000 населения. По данным ВОЗ шизофрения входит в десятку ведущих причин инвалидности, ее называют «наихудшим заболеванием, поражающим человека» [16]. Несмотря на интенсивные исследования в течение последнего века, этиология и патогенез остаются сравнительно неясными. Но наше непонимание природы шизофрении не может быть объяснено недостатком данных. В настоящее время имеются сотни тысяч публикаций, посвященных данному заболеванию, которые представляют множество точек зрения на

происхождение расстройства [16].

Исторические аспекты развития понимания природы психических расстройств.

Изучение механизмов передачи наследуемых признаков начало стремительно развиваться в конце XIX века, когда скрупулезный монах Грегор Мендель добросовестно записывал свои наблюдения о наследуемости внешних признаков гороха. В дальнейшем учение Менделя было развито англичанином Бейтсоном (Bateson) и датчанином де Ври (de Vries), которые определили, что передача наследственных свойств происходит посредством получения от родителей дискретных «элементов наследования», образующаяся при этом «мозайка» и определяет проявление у конкретного представителя вида разнообразных свойств (фенотипов). Таким образом, был сформулирован основ-

Клинический обзор

ной постулат: Менделевские элементы наследования (впоследствии названные генами) являются причиной разнообразных фенотипов.

В дальнейшем логично было предполагать, что «ген X приводит к заболеванию Y». Этот тезис долгое время был основополагающим для исследователей XX века. Для подтверждения этой гипотезы необходимо соблюдения следующих критериев: 1) данная взаимосвязь очевидна и достаточно сильная; 2) специфичность взаимосвязи; 3) независимость конечного эффекта от других причин; 4) существует причинная связь X и Y [8]. И действительно, вскоре были выявлены заболевания (Y), соответствующие данным условиям: серповидно-клеточная анемия, пузырный фиброз, хорей Гентингтона и др., где X – это часть последовательности ДНК, локализованная в определенном участке хромосомы. Однако для большинства психиатрических расстройств, в особенности шизофрении, данный постулат с течением времени пришлось опровергнуть.

1) Сила взаимосвязи между генотипом и развитием шизофрении слаба. При наследовании признаков по Менделевскому принципу обладатели одинаковых генотипов неизбежно становятся носителями одинаковых признаков. Эпидемиологические же исследования демонстрируют, что однояйцевые близнецы, имеющие одинаковый набор хромосом, далеко не всегда страдают от одинаковых психических расстройств. В случае шизофрении не было обнаружено специфического генотипа, который бы однозначно приводил к развитию болезни. По данным различных метаанализов [5,9,15] отношение шансов при исследованиях связи возможных генов-кандидатов и развитием болезни колеблется от 1,07 до 1,57, что указывает на то, что гены не содержат в себе всю информацию для развития шизофрении.

2) Следующим критерием для Менделевского наследования является специфичность, которая проявляется в том, что ген X четко детерминирует развитие признака Y (один ген обуславливает один и только лишь один болезненный синдром). Однако близнецовые исследования, которые изучают различные фенотипические проявления одного генотипа, однозначно свидетельствуют, что гены неспецифичны в своих проявлениях. К примеру, одно из таких крупномасштабных исследований психических расстройств продемонстрировало, что один общий генетический фактор предрасполагает к злоупотреблению ПАВ, алкогольной зависимости, антисоциальному расстройству личности и нарушению поведения, в то время как другой общий генетический фактор оказывает влияние на риск развития большого депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства и фобий [7]. Согласно данным метаанализов, варианты одного гена (5-HT_{2A} рецептора) могут предрасполагать к риску развития по меньшей мере трех расстройств – шизофрении, булимии, нервной анорексии. Пара повторяющихся участков в хромосоме 13q могут быть связанными и с шизофренией, и с биполярным аффективным расстройством [13].

Наиболее часто изучаемые в последнее время гены-кандидаты (например, ген транспорта серотонина, ген транспорта дофамина, D₂ рецептора) достоверно связаны с целым рядом психических расстройств и психологических особенностей [11].

То., специфичность не является отличительной особенностью генов, ответственных за развитие шизофрении и других психических расстройств.

3) Неслучайность ассоциации обозначает, что ген X и заболевание Y не зависят от других факторов, таких как средовые воздействия или присутствие других генов. Бур-

но развивающиеся в последние годы исследования гено-средовых взаимодействий показывают, что активность генов при возникновении шизофрении и депрессии зависит от воздействия стрессов в течение жизни [6], а также дисфункциональных отношений с родителями в семье [17]. В последние годы значительно пополнился список факторов, потенциально опасных для развития данного расстройства. К ним также относят также проживание в крупных городах, миграцию, перинатальные осложнения, черепно-мозговые травмы и многие другие.

4) Причинная связь X и Y представляет собой известный путь реализации генетических эффектов. Схематично, патогенез в данном случае мог бы быть представлен в виде последовательности: мутация гена K > дисфункция фермента L > избыток метаболита M > заболевание N [8]. Хотя множество усилий было направлено для прояснения вероятных путей реализации генетических эффектов, в настоящее время все же не представляется возможным четко объяснить, каким образом последовательность нуклеотидов в цепи ДНК приводит к когнитивной дисфункции, что в дальнейшем определяет развитие параноидной симптоматики при шизофрении.

Все вышеперечисленное демонстрирует, что причинная цепь от генетической последовательности к развитию шизофрении, как правило, длинная и сложная. Необходимо искать причину заболевания не только в последовательности нуклеотидов, а также во взаимодействии генов со средовыми факторами [8].

Концепция эндофенотипа в понимании природы расстройств шизофренического спектра.

Как было описано выше, при заболеваниях, наследуемых по менделевскому принципу, изменения в генетическом коде в виде изменения последовательности аминокислот тесно связаны с функциональными нейробиологическими нарушениями. В противоположность этому, в случае сложных психиатрических расстройств, таких, как шизофрения, данная связь не является прямой. Шизофрения, генетический вклад в развитие которой достаточно достоверно продемонстрирован в близнецовых и семейных исследованиях [2], представляет собой мультифакторное заболевание и является следствием комбинации влияний и взаимодействий генетических, эпигенетических, стохастических, и негенетических факторов. Лица, страдающие от шизофрении, вероятно, имеют несколько генетических отличий от общей популяции, также существуют наборы генов, связанных с развитием болезни. Таким образом, на сегодняшний день для понимания этиологии шизофрении важно определить «ответственные» гены.

Однако шизофрения является едва ли не самым «размытым» в диагностическом плане расстройством. Имеющиеся диагностические критерии (МКБ-10) предлагают разнообразные неспецифичные симптомы. Клинические проявления различных форм шизофрении крайне далеки друг от друга. Зачастую психиатрам приходится дифференцировать шизофрению с шизотипическим расстройством, бредовым расстройством, аффективными нарушениями, расстройствами личности и др., т.к. границы между этими состояниями достаточно стертые. Все это порождает трудности в понимании природы болезни, затрудняет оценку роли собственно наследственных факторов в развитии шизофрении.

Готтесман и Шилдс предложили концепцию *эндофенотипа* для понимания роли генетических факторов в развитии расстройств шизофренического спектра [2]. Эндофенотипом принято считать некое промежуточное состояние, находящееся на полпути между генетическими факторами

и собственно комплексом симптомов. Концепция эндофенотипа была создана с целью разделения сложных расстройств на более простые, стабильные и точно измеряемые промежуточные проявления, имеющие доказанную генетическую связь с заболеванием.

Эндофенотип-это не клинический симптом. Данное понятие в большей степени связано с генетическими вариантами и, соответственно, наследственными факторами риска. Словосочетания «биологический маркер», «субклиническая черта», «маркер предрасположенности» и «когнитивный маркер» по смыслу близки к понятию «эндофенотип», но не делают упора на четко прослеживаемую генетическую зависимость.

Готтесман предложил 5 критериев для определения эндофенотипов:

1. Эндофенотип ассоциирован с заболеванием в популяции;
2. Эндофенотип наследуется;
3. Эндофенотип изначально независим от состояния, то есть отмечается и в активной фазе заболевания, и в ремиссии;
4. Внутри семей отмечается косегрегация эндофенотипа и заболевания;
5. Эндофенотип, отмеченный у больного члена семьи, обнаруживается у здоровых членов чаще, чем в общей популяции.

Эндофенотипы не видны «невооруженным глазом», это лабораторный феномен. Обязательное требование к ним – возможность количественной оценки. Выделяют нейронатомоические, нейрофункциональные, эндокринологические, биохимические, нейрокогнитивные, перинатальные и пр. эндофенотипы. В настоящее время к возможному эндофенотипическим признакам шизофрении относят следующие: снижение рабочей памяти, ухудшения внимания, снижение исполнительских функций, снижение социального функционирования, нарушение эмоционального восприятия и др. Поиск новых эндофенотипов продолжается.

Психическое расстройство в рамках данной концепции рассматривается как результат взаимодействия эндофенотипических маркеров со средовыми факторами.

Роль средовых факторов в развитии шизофрении.

Согласно мнению исследователей, изучающих генетическую предрасположенность к шизофрении, наследственная предрасположенность к болезни может присутствовать у 7-10% населения. Однако, как уже упоминалось, заболевание проявляется не более чем у 1% популяции.

Опубликованные доказанные средовые воздействия для развития шизофрении

Внутриутробный период	Осложнения беременности, в особенности гипоксия беременных и дефицит фолиевой кислоты у плода.	+
	Пренатальная материнская инфекция, стрессовые события во время беременности, дефицит фолиевой кислоты у матери	+/-
	Возраст отца	+/-
Ранний детский период	Воздействие химических ядов во время беременности (например, свинца)	-
	Качество ранней психологической обстановки (уход, взаимоотношения ребенка с родителями, проблемы в школе).	-
Детско-юношеский период	Детские травмы (насилие, отсутствие заботы, пренебрежение)	+/-
	Городское окружение: размер города, плотность населения, место, где происходит рост (5-15 лет)	+
	Употребление каннабиса	+
	Миграция	+
	Насыщенная стрессами жизнь	+/-
Оценка социального окружения	Травмы головного мозга	-
	Социальная изоляция, соседские отношения	-
Микровоздействия в повседневной жизни	Высокий уровень повседневного стресса	-

В таблице указано, в какой степени доказательства этой связи с шизофренией подтверждены в метаанализах (+ имеются позитивные оценки; +/- не окончательные оценки;- в метаанализах не оценивались)

Поскольку шизофрения развивается только у части людей с генетическим риском, остается предположить, что для развития расстройства необходимо дополнительное воздействие средового фактора (факторов). Кроме того, о важной роли внешних воздействий свидетельствует и то обстоятельство, что для однойцевой близнеца больного шизофренией, несмотря на их генетическую идентичность, вероятность развития болезни составляет не 100%, а всего лишь около 50% [16].

В настоящее время определены ряд эпигенетических факторов (физических, биологических, психосоциальных), которые потенциально могут взаимодействовать с геномом, приводя к развитию болезни [12].

Генно-средовые взаимодействия.

Попытки обнаружения генов, напрямую связанными с психотическими расстройствами, (подход «прямого главного эффекта») не дают обнадеживающих результатов [4]. С другой стороны, эпидемиологические исследования обнародовали высокий уровень шизофрении в больших городах, среди эмигрантов, потребителей каннабиса и пр. [12]. Эти факты навели исследователей шизофрении на мысль о существовании сложных и разноплановых механизмов взаимодействия генов и средовых влияний (gene-environment interaction, GE). Этот подход отличается от прямого «ген-эндофенотип» подхода, постулирующего причинную роль генов или среды в отрыве от их синергетического влияния, когда эффект одного фактора обусловлен действием другого. Ни гены, ни средовые факторы поодиночке не способны привести к определенному результату [12].

Иллюстрацией такого взаимодействия может служить один из механизмов развития депрессии. Ген, кодирующий транспорт серотонина (5-HTT), содержит регулируемую вариацию (5HTTLPR), короткая аллель которой связана со снижением транскрипции промотера (участок, ответственный за начало считывания информации) по сравнению с длинной аллелью. Сведения, полученные при исследовании человека и животных, указывают, что 5HTTLPR может взаимодействовать со средовыми неблагоприятными факторами, приводя к увеличению уровня тревожности, влияя тем самым на адаптацию человека в сложных социальных группах [18]. Исследование, проведенное в Японии, обнаружило связь между коротким геном (у японцев он встречается в популяции до 80%, что значительно больше, чем у европейцев и афроамериканцев) и типичным для японцев эмоциональной сдержанностью и межличностной чувствительностью. Т.о., ген-переносчик серотонина играет важную роль в социальном поведении, однако культурная среда и национальные традиции вносят существенные коррективы в поведение человека, генетически склонного «интегрироваться в общество» [1].

Кроме того, множество доказательств данного «ген-среда» взаимодействия в развитии психозов было косвенно получено из близнецовых исследований и исследований приемных детей, когда оценивались генетические вклады и специфические измеренные факторы внешней среды [10]. На основании этой концепции становится понятно, почему люди по-разному реагируют на одни и те же факторы внешней среды.

Генно-средовые корреляции.

По контрасту с генно-средовыми взаимодействиями, генно-средовые корреляции (rGE) демонстрируют, как индивиду-

альные различия в генотипе могут служить предпосылкой для определенных дифференцированных воздействий среды («притягивать среду»). В данном случае воздействия на средовые события-это не случайный феномен, а скорее «ветвь» (последствие) генетического фонда.

Существует несколько форм генно-средовых корреляций [12].

1. Пассивные генно-средовые корреляции: экзогенные влияния связаны с генетическими эффектами за пределами индивида. К примеру, родители формируют окружающую среду для своего ребенка. При этом родительское поведение, которое отчасти детерминировано генетически, непосредственно воздействует на ребенка.

2. Активные генно-средовые корреляции: выбор средовых воздействий возникает как результат проявления индивидуальных генетических факторов. Применение физических наказаний к ребенку может быть ответом на генетически заданные личностные особенности поведения. Примером может служить также выбор окружающей среды (занятия спортом, увлечение музыкой) в зависимости от генетически запрограммированных способностей.

3. Комбинированные генно-средовые взаимодействия и корреляции (GE + rGE): сочетанное проявление генно-средовых взаимодействий и корреляций. К примеру, генно-средовые корреляции (rGE) могут проявляться как предшественник супружеского развода, при этом генно-средовые взаимодействия (GE) определяют, у кого разовьется депрессия в результате разрыва отношений.

GE-исследования: близнецовые, усыновленных детей, семейные.

Современные исследования (близнецовые, усыновленных детей) свидетельствуют о вовлечении и генов, и средовых воздействий в развитие шизофрении. Очевидно сдерживание высокой наследуемости данного расстройства, т.к. даже монозиготные близнецы конкордантны на 50%, что подчеркивает важность средовых влияний и GE синергизм в развитии психотических симптомов. Изучение приемных детей также свидетельствует о существовании генно-средовых взаимодействий (GE) в развитии шизофрении. К примеру, Carter в 25-летнем лонгитудинальном исследовании сравнил 212 детей от матерей, больных шизофренией, и 99 детей от здоровых родителей в периоды, наиболее уязвимые для воздействия средовых рисков (семейная нестабильность и недостаточный уход). В семьях без наследственной отягощенности шизофренией было обнаружено очень незначительное количество психозов, но в другой группе было выявлено мощное воздействие средовых факторов.[4] В соответствии с этим Tienari сравнил усыновленное в приемные семьи потомство (N=145) от матерей с психотическими расстройствами в анамнезе и без истории заболевания (N= 158). В приемных семьях оценивались условия раннего детского развития с использованием шкал «критичность», «конфликтность», «пограничные проблемы». У биологически предрасположенных лиц было обнаружено 10-кратное увеличение шансов заболеть по сравнению с лицами со сниженным генетическим риском [17].

При изучении мигрантов также было обнаружено доказательство значимости генно-средовых взаимодействий и влияний. Выявлен высокий риск психозов среди мигрантов из стран Карибского бассейна в Великобритании, по сравнению с основной популяцией [3]. Далее, семейное исследование рожденных в Великобритании афро-карибцев продемонстрировало высокий риск пси-

хозов среди сиблингов молодых афро-карибских пациентов (15,9% по сравнению с 1,8% сиблингов пациентов в белой популяции). При этом заболеваемость шизофренией среди белых и цветных родителей была примерно одинакова (8,4% и 8,9% соответственно) [14].

То., имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют достаточно уверенно заявлять о том, что развитие шизофренических симптомов происходит не только в связи с наследственной предрасположенностью или под воздействием агрессивных средовых факторов. Только лишь взаимодействуя друг с другом (сдерживая или усиливая эффект) гены и среда приводят к развитию болезни.

Литература

1. Алфимова, М. В. «наша судьба – в наших генах» / М. В. Алфимова, В. Е. Голиббет // Природа. – 2003.-№3.
2. Braff, D. L. Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder / D.L. Braff, R. Freedman, N. J. Schork I. I. Gottesman // Schizophrenia Bulletin – 2007. № 33. – P. 21-32.
3. Cantor-Graae, E. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review / E. Cantor-Graae, J. P. Selten / American Journal of Psychiatry // 2005. № 162. – P. 12 – 24.
4. Carter, J. W. A multivariate prediction model of schizophrenia / J. W. Carter, F. Schulsinger, J. Parnas, T. Cannon, S. A. Mednick // Schizophrenia Bulletin – 2002. № 28. – P. 649 – 682.
5. Ioannidis, J. P. Genetic associations in large versus small studies: an empirical assessment / J. P. Ioannidis, T. A. Trikalinos, E. E. Ntzani, D. G. Contopoulos-Ioannidis // Lancet-2003. № 61. – P. 556 – 567.
6. Kendler, K. S. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women / K. S. Kendler, R. S. Kessler, E. E. Walters, C. MacLean, M. C. Neale, A. C. Heath, L. J. Eaves // American Journal of Psychiatry-1995. № 152. – P. 833 – 842.
7. Kendler, K. S. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women / K. S. Kendler, C. A. Prescott, J. Myers, M. C. Neale // Archives of General Psychiatry-2003. № 60. – P. 929 – 937.
8. Kendler, K. S. “A gene for...”: The nature of gene action in psychiatric disorders / S. K. Kendler // The American Journal of Psychiatry – 2005. № 162.-P.1243-1252.
9. Lohmueller, K. E. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease / K. E. Lohmueller, C. L. Pearce, M. Pike, E. S. Lander, J. N. Hirschhorn // Nature Genetics – 2003. № 33. – P. 177 – 182.
10. Moffitt, T. E. Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments // T. E. Moffitt, A. Caspi, M. Rutter // Archives of General Psychiatry – 2005. № 62. – P. 473 – 481.
11. Noble, E. P. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes / E. P. Noble // Neuropsychiatric Genetics – 2003. № 116. – P. 103 – 125.
12. Os, J. Gene – environment interaction in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions / J. v. Os, B. P. Rutten, R. Poulton // Schizophrenia Bulletin – 2008. №36. – P. 1066 – 1082.
13. Owen, M. J. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights / M. J. Owen, N. M. Williams, M. C. O'Donovan // Molecular Psychiatry – 2004. № 9. – P. 14 – 27.
14. Sugarman, P. A. Schizophrenia in the Afro-Caribbean community / P. A. Sugarman, D. Craufurd // British Journal of Psychiatry – 1994. № 164.- P. 474 – 480.
15. Sullivan, P. F. Genetic case-control association studies in neuropsychiatry / P. E. Sullivan, L. J. Eaves, K. S. Kendler, M. C. Neale // Archives of General Psychiatry – 2001. № 58. – P. 1015 – 1026.
16. Tandon, R. Schizophrenia, «Just the Facts» What we know in 2008. Part 1: Overview / R.Tandon, M.Keshavan, H.Nasrallah // Schizophrenia Research-2008. №100. P. 1243-1252.
17. Tienari, P. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder: long-term follow-up study of Finnish adoptees / P. Tienari, L. C. Wynne, A. Sorri, I. Lahti, K. Laksy, J. Moring, M. Naarala, P. Nieminen, K. E. Wahlberg // British Journal of Psychiatry – 2004. № 184 – P. 216 – 222.
18. Wellman, C. L. Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic morphology in serotonin transporter knock-out mice /C. L. Wellman, A. Izquierdo, J. E. Garrett, et al // Journal of Neuroscience Research – 2007. № 27. – P. 684 – 691.

Поступила 20.02.2012 г.