

**Болезни с наследственной  
предрасположенностью – заболевания,  
развитие которых определяется  
взаимодействием наследственных  
факторов и факторов среды**

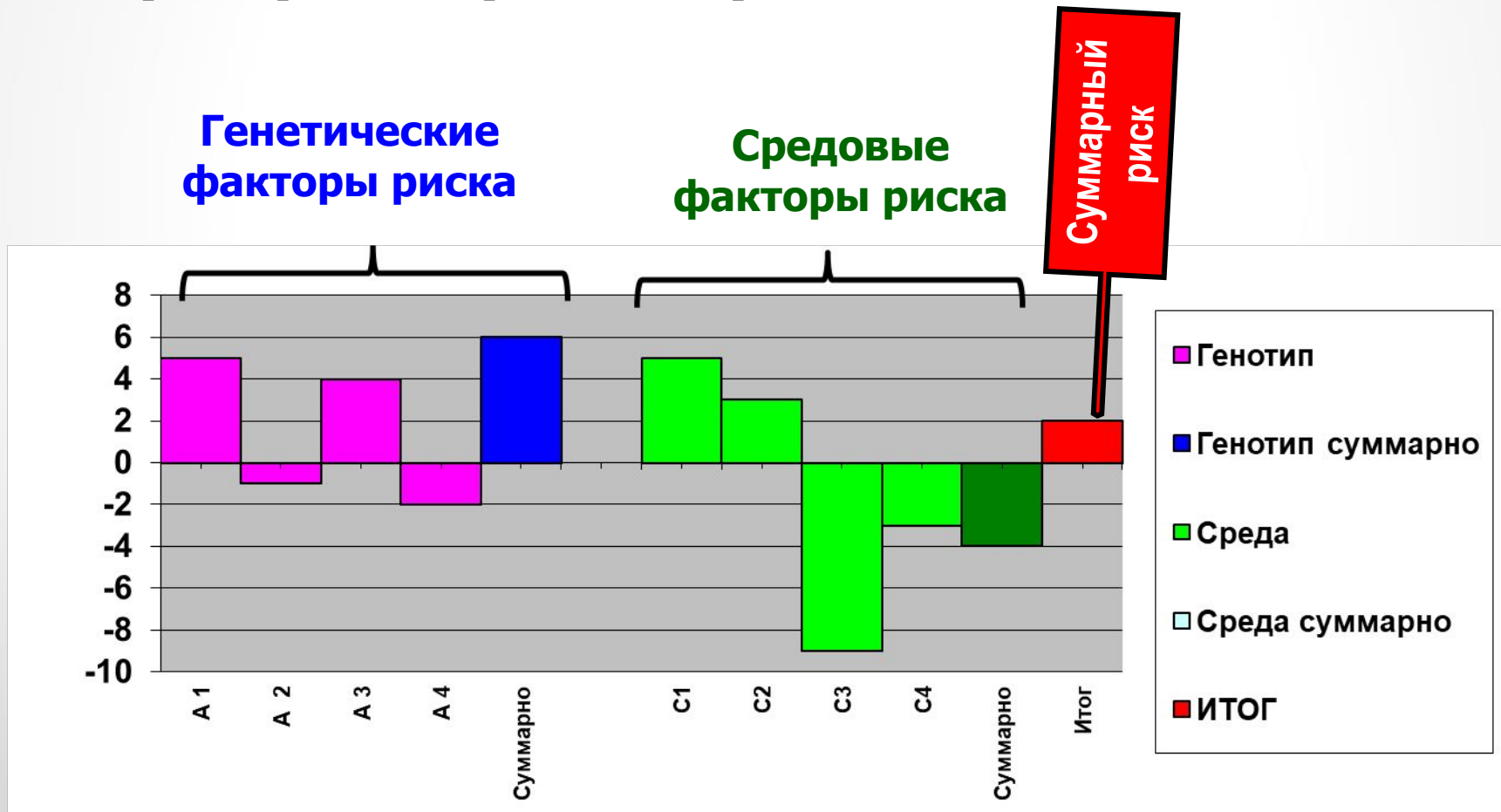


## ПРИМЕРЫ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Группы и нозологические формы	Распространенность на 1000 человек (соответствующего возраста)	Рейтинг стран по числу больных СД (млн. чел)
<u>ВПР:</u> расщелина губы и неба косолапость	1-2 5	1. Индия — 50,8;
<u>Психические и нервные болезни:</u> шизофрения эпилепсия маниакально-депрессивный психоз	10-20 8-10 2-5	2. Китай — 43,2; 3. США — 26,8; 4. Россия — 9,6; 5. Бразилия — 7,6;
<u>Соматические болезни среднего возраста</u> хроническая обструктивная болезнь (ХОБЛ) <i>ХОБЛ у курильщиков</i> псориаз бронхиальная астма ишемическая болезнь сердца гипертоническая болезнь диабет 2 типа: Россия США	60 200 10-20 2-5 50-100 100-200 60 200	6. Германия — 7,6; 7. Пакистан — 7,1; 8. Япония — 7,1; 9. Индонезия — 7; 10. Мексика — 6,8.

Болезни с наследственной предрасположенностью составляют не менее 92% от общей патологии.

В основе наследственной предрасположенности лежит широкий генетический полиморфизм популяций человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам. При этом возможно такое сочетание аллелей (или наличие определенных мутаций), которое при воздействии «провоцирующего» фактора среды приводит к развитию определенных заболеваний.



Развитие любых заболеваний обусловлены внутренними (**наследственными**) факторами и внешними (**средовыми**) воздействиями (среда обитания, образ жизни). Меняется только число значимых развития болезней и удельный вклад внешних и внутренних факторов.

**Генетическая предрасположенность** – обусловлена наличием индивидуальных комбинаций вариантов генов, повышающих предрасположенность к заболеванию (повышен риск развития).

*Генетическая предрасположенность – не причина болезни, она лишь повышает риск развития заболевания при благоприятствующих этому средовых воздействиях.*

**Аллели риска** – повышают риск развития заболевания  
(*гены предрасположенности - не совсем корректно*).

**Аллели(гены) протективные = аллели (гены) устойчивости** –  
понижают риск развития заболевания.

**Средовые факторы** могут повышать или понижать риск развития заболевания.

# Характерные особенности болезней с

## НП

1. Клиническая картина таких болезней отличается от генных или хромосомных болезней тем, что в пределах одной нозологической формы могут существовать непрерывные клинические переходы (в одной семье сложно провести четкую грань между больными и здоровыми).

2. Существует различие в проявлении и тяжести течения в зависимости от возраста и пола

### 3. Семейное накопление

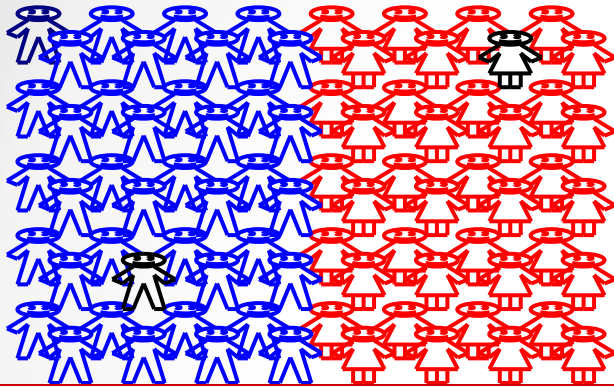
Однако расщепление потомства по признаку болезни не соответствует менделевскому даже в случае моногенных форм предрасположенности, т.к. носитель должен на протяжении жизни контактировать с проявляющим фактором.

## Исследования, свидетельствующие в пользу значимости генетических факторов в развитии МФЗ

- Сравнение распространенности заболевания в популяции и в семьях (*оценка семейного накопления*);
- Близнецовый метод (*монозиготные близнецы болеют одной и той же патологией чаще, чем дизиготные*);
- Сравнение частоты встречаемости патологии у приемных и родных детей (*родные дети чаще болеют той же патологией, что и их родители, по сравнению с приемными*);
- Эпидемиологические данные (*сравнение распространенности заболевания в разных популяциях и/или в разных этнических группах*);
- Установление генетических локусов, полиморфизмы (*мутации*) по которым предрасполагают к развитию патологии.

# МФЗ: СЕМЕЙНОЕ НАКОПЛЕНИЕ

Популяция



Мужчина

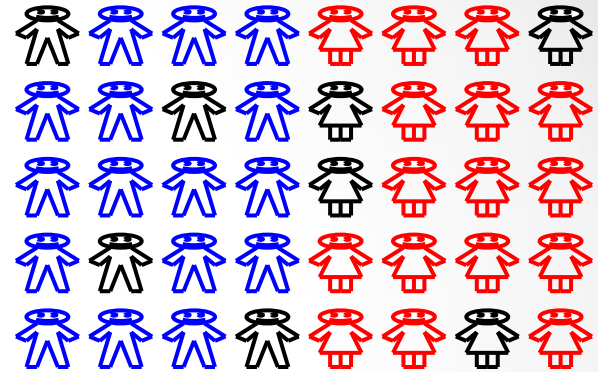


Женщина



болен

Члены одной семьи



О семейном случае заболевания говорят, когда частота заболевания в семьях выше, чем в популяции в целом.

$\lambda$   
(отношение  
рисков)

Риск заболевания для родственников больного  
 $\lambda = \frac{\text{Риск для родственников больного}}{\text{Риск для заболевания в популяции в целом}}$

Риск заболевания для сибсов  
 $\lambda_s = \frac{\text{Риск для сибсов}}{\text{Риск для заболевания в популяции в целом}}$

$\lambda > 2$  - высокий риск

## МФЗ: СЕМЕЙНОЕ НАКОПЛЕНИЕ

Распространенность рассеянного склероза, в %		$\lambda_s = 20-30$
Родственники 1-ой степени родства	3-5	
Родственники 2-ой степени родства	2-3	
Родственники 3-ой степени родства	1	
Популяция в целом (Северная Евразия)		0,1

Аутизм:  $\lambda_s = 20-30$

Для сравнения для моногенного аутосомно-рецессивного заболевания муковисцидоз:

$$\lambda_s = 0.25/0.0004 = 500$$

При высокой распространенности заболевания в популяции показатель  $\lambda$  может быть невысоким, хотя значимость генетических факторов в детерминации патологии существенна.

При различиях по частоте заболевания у представителей различных этнических групп, проживающих на одной территории, необходимо расчет показателя  $\lambda$  проводить для каждой этнической группы отдельно.

*Распространенность диабета типа 2 в США :*

*- среди индейцев племени пима – 35%*

*- в популяции в целом – 7%*



# МФЗ: БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

Монозиготные близнецы - МЗБ

Генетически идентичны

Среда  
примерно  
одинакова

Дизиготные близнецы - ДЗБ

50% общих генов

Если больны оба близнеца, они **конкордантны** по данному признаку

Если заболевание обусловлено только генетическими факторами  
(моногенные заболевания), уровень конкордантности равен:

для МЗБ - 100%

для ДЗБ – 50%

Для МФЗ: уровень конкордантности у МЗБ меньше 100%  
уровень конкордантности у ДЗБ меньше 50%

Коэффициент наследуемости заболевания:

$$h^2 = (\text{уровень конкордантности МЗБ} - \text{уровень конкордантности ДЗБ}) * 2$$

Патология	Уровень конкордантности		Наследуемость
	МЗБ	ДЗБ	
Гипертония	0,6-0,8	0,3-0,5	0,6
Астма	0,1-0,8	0-0,5	0,2-0,6
Ревматоидный артрит	0,3	0,05	0,3

## МФЗ: ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИЕМНЫХ ДЕТЕЙ

- Позволяет исключить влияние общих условий жизни.
- Большая корреляция среди кровных родственников (*родители - дети*), по сравнению с приемными детьми, указывает на наличие генетической составляющей.

## МФЗ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Различия в распространенности МФЗ могут быть связаны с различиями в частоте встречаемости аллелей предрасположенности в разных этнических группах (популяциях).
- Возможны различия во взаимодействии генотипа и среды.

### Распространенность диабета типа 2 в Индии:

- у сельских жителей – 3,5 %
- у городских – 11%

- у мигрантов из Индии в Великобритании – 20%
- население Великобритании суммарно – 6%

# ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ МФЗ (КАРТИРОВАНИЯ МФЗ)

- Клиническая гетерогенность
- Полигения (клинический фенотип – результат действия нескольких (многих) генов);
- Генетическая гетерогенность;
- Неполная пенетрантность;
- Наличие фенкопий (нормальный генотип под действием определенных средовых факторов может проявляться как мутантный фенотип);
- Модифицирующие эффекты средовых факторов (в разных условиях неблагоприятным эффектом могут обладать разные аллели/генотипы)
- Неменделевские механизмы передачи генетической информации;
- Высокая частота в популяции аллеля, связанного с болезнью;
- Редкость заболевания (очень низкая частота аллеля, связанного с болезнью).

- ▶ Наследственная предрасположенность (НП) может иметь моногенную и полигенную основу.

Полигенные болезни проявляются совместно с комплексом нескольких внешнесредовых факторов. Это мультифакториальные болезни.

# Моногенные формы

- наследственно обусловленные патологические реакции
- на загрязнение атмосферы –
- Индивиды гомозиготные по неактивной форме белка  $\alpha 1$ -антитрипсина склонны к развитию хронический воспалительных заболеваний и эмфиземы легких в условиях запыленной атмосферы, курения
- на пищевые вещества –
- У носителей дефектного гена лактозы после употребления молока наблюдается «дискомфорт» в кишечнике, диарея, вследствие неспособности переваривать лактозу
- Катехоламины сыра способны вызывать мигрень
- Отравления солями ртути вызывают нейропсихические расстройства различной тяжести у разных индивидов



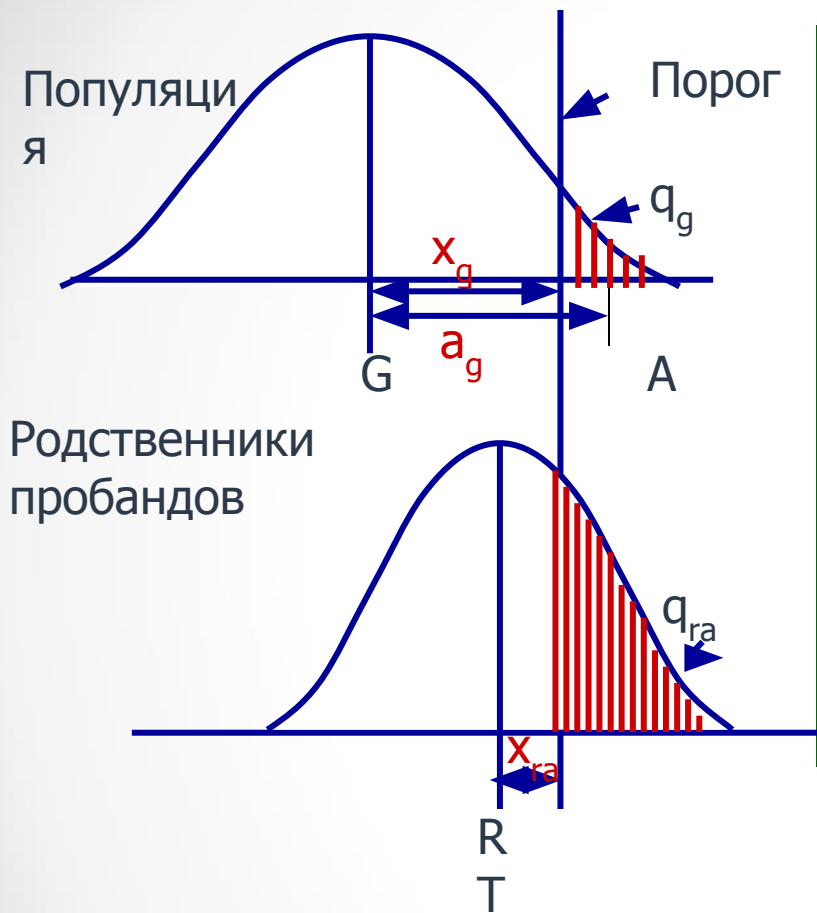
# • ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ

- Влияние каждого гена может быть очень слабым, но их совокупное действие обуславливает значительную выраженность признака (аддитивное действие).

- Модель многофакторного наследования с пороговым эффектом (Д.С.Фолкнер, 1965).
- Модели наследования с эффектами главного гена.

- Предрасположенность больных превышает гипотетический порог, положение которого на кривой нормального распределения задается частотой заболевания в популяции.

## ГЕНЕТИКА МФЗ: пороговая модель



- $q_g$  – частота заболевания в популяции;
- $q_{ra}$  – частота заболевания у родственников;
- $G$  – среднее значение предрасположенности в популяции;
- $x_g$  – расстояние от среднего значения предрасположенности до порога (T);
- $a_g$  – расстояние от средне-популяционного значения предрасположенности до среднего значения предрасположенности у больных (A);
- $R$  – среднее значение предрасположенности у родственников больных;
- $x_{ra}$  – расстояние от среднего значения предрасположенности у родственников больных до порога.

Кривая предрасположенности к МФЗ – гипотетическая.

Предрасположенность к МФЗ измерить нельзя.

Положение гипотетического порога на кривой нормального распределения задается частотой заболеваний в популяции.



## ГЕНЕТИКА МФЗ: пороговая модель

Степень родства	Доля идентичных генов	Коэффициент наследуемости
I (родители – дети, сибсы)	1/2	2r
II (дяди/тети - племянники/племянницы, бабушки/дедушки - внуки/внучки, полусибсы)	1/4	4r
III (двоюродные сибсы, прадедушки/ прабабушки – правнуки/правнучки)	1/8	8r

НАСЛЕДУЕМОСТЬ – доля предрасположенности к заболеванию, обусловленная действием аддитивных генетических факторов, от всей предрасположенности, обусловленной действием как генетических, так и внешне-средовых факторов.

- инсулинзависимый сахарный диабет – 30%
- биполярные психозы - 90%
- системная красная волчанка – 90%

Если наследуемость приближается к 100%, возможно наличие главного гена.

## ГЕНЕТИКА МФЗ: пороговая модель

### ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ МФЗ В ПОПУЛЯЦИЯХ И СЕМЬЯХ

- Чем реже встречается болезнь в популяции, тем выше риск развития МФЗ для родственников пробанда.
- Уменьшение частоты заболевания у родственников 2-ой степени родства, по сравнению с родственниками 1-ой степени родства, и у родственников 3-ей степени родства, по сравнению с родственниками 2-ой степени родства, и т.д. будет более резким, чем при доминантном наследовании с неполной пенетрантностью.
- Частота заболеваний будет выше у родственников больных с более тяжелыми клиническими проявлениями, т.к. кривая предрасположенности таких больных должна быть расположена дальше за порогом.
- Риск для родственников пробанда будет выше, если имеется другой больной кровный родственник.

## ГЕНЕТИКА МФЗ: пороговая модель

### Теоретические закономерности распределения МФЗ в популяциях и семьях (2)

- Если существуют различия по частоте заболевания у разных полов, то родственники больного менее поражаемого пола болеют чаще, чем родственники больного, относящегося к чаще поражаемому полу (эффект Картера)

При МФЗ (в отличие от моногенных болезней) риск НЕ является величиной постоянной, он зависит от числа пораженных родственников в семье, от тяжести заболевания у пробанда, от пола пробанда при разной поражаемости полов, а также от частоты регистрации заболевания в популяции.

## ГЕНЕТИКА МФЗ: модель с пороговым эффектом

<b>Возможности:</b>	<b>Недостатки:</b>
<p data-bbox="79 446 981 625">Позволяют получать оценки повторного риска возникновения заболевания в семьях пробандов.</p> <p data-bbox="79 721 952 899">Оценки повторного риска имеют популяционный, а не индивидуальный характер.</p> <p data-bbox="79 995 720 1046">Используются в работе МГК.</p>	<p data-bbox="1012 446 1789 625">Модель упрощает взаимодействие между генами, формирующими предрасположенность.</p> <p data-bbox="1012 721 1779 899">Модель не позволяет индивидуализировать гены, предрасполагающие к патологии.</p>

Цель: выявить эффекты главного гена на многофакторном фоне

Главный ген – эффекты главного гена должны быть заметны на любом генетическом фоне, т.е. он необходим для формирования признака.

*Главный ген может быть неполно пенетрантен.*

Модели:

Н.Мортан и С.МакЛин – модель для аутосомного локуса.

Р.Эльстон, Дж Стюарт – общая модель для генетического анализа родословных.

Принцип:

Количественное сравнение теоретически ожидаемых частот пораженных родственников пробандов от разных типов браков, а та-же в родословных при разных моделях наследования, с реально наблюдаемыми частотами - выбор модели наследования

(Статистический тест – тест отношения правдоподобий).

## Характеристика полиморфных вариантов, ассоциированных с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типов по данным «GWAS»\*

Характеристики полиморфных вариантов	Сахарный диабет 1 типа		Сахарный диабет 2 тип	
Число (n) ассоциированных SNP,	<b>78</b>		<b>191</b>	
в том числе локализованы:	n	%	n	%
• в межгенных регионах	20	25,64	76	39,79
• Вблизи 3'UTR	1	1,28	-	-
• Вблизи 5'UTR	6	7,69	1 (6 <sup>#</sup> )	0,52
• в генах, в т.ч.:	51 (56)	65,38	114 (120 <sup>#</sup> )	59,69
✓ в 3'UTR	-	-	5	4,17
✓ синонимичные замены	2	3,57	1	0,83
✓ миссенс замены	7	12,50	9	6,67
✓ в интроне	46	82,14	99	83,33
✓ некодирующая РНК	1	1,79	6	5,00
Всего генов	<b>55</b>		<b>89</b>	
Общие гены	Всего – 2: <i>GLIS3</i> ; <i>RASGRP1</i>			
Общие хромосомные регионы:	Всего - 15: 2q24.2; 4q27; 5q31.1; 6p21.32; 6q22.32; 7p15.1; 9p24.2; 10q23.31; 12q13.2; 14q32.2; 15q14; 15q25.1; 17q12; 19q13.32; Xq28			

ГЕНЕТИКА МФЗ: модель наследования с эффектами главного гена  
ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Многофакторная патология



Выделение семей с клиническими особенностями в симптоматике или течении болезни



Подтверждение менделевского наследования данных форм с помощью классического сегрегационного анализа

Результат

выделены моногенно наследуемые формы при заболеваниях:

- рак молочной железы (позже идентифицированы гены *BRCA1* и *BRCA2*),
- рак предстательной железы;
- для уровня IgE.

## ПОДХОДЫ К ИДЕНТИФИКАЦИИ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К МФЗ: семейный и популяционный

- Анализ **сцепления**, основанный на проверке конкретной модели наследования болезни в родословных.
- Исследование **ассоциаций** в семьях.
- Метод **идентичных по происхождению (общих) аллелей** - заключается в оценке того, насколько часто больные родственники наследуют идентичный участок генома.

Исследование **ассоциаций** в популяциях.

Генетический анализ скрещиваний **модельных организмов**.



# Схема представления данных для расчета показателя OR

Выборка	Наличие анализируемого признака		Размер выборки
	Есть	Нет	
Основная группа (выборка больных МФЗ)	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1\cdot} = n_{11} + n_{12}$
Контрольная группа	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2\cdot} = n_{21} + n_{22}$
Суммарно	$n_{\cdot 1} = n_{11} + n_{21}$	$n_{\cdot 2} = n_{12} + n_{22}$	$n_{\cdot\cdot} = n_{1\cdot} + n_{2\cdot} = n_{\cdot 1} + n_{\cdot 2}$

Примечание. Знак  $\cdot$  вместо цифрового индекса означает суммирование по данному индексу;  $n_{11}$  и  $n_{12}$  – соответственно, число индивидов с наличием и отсутствием анализируемого признака в выборке больных;  $n_{21}$  и  $n_{22}$  – соответственно, число индивидов с наличием и отсутствием анализируемого признака в контрольной выборке.

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

# Расчет доверительного интервала

Нижняя граница  
доверительного интервала

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

Верхняя граница  
доверительного интервала

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

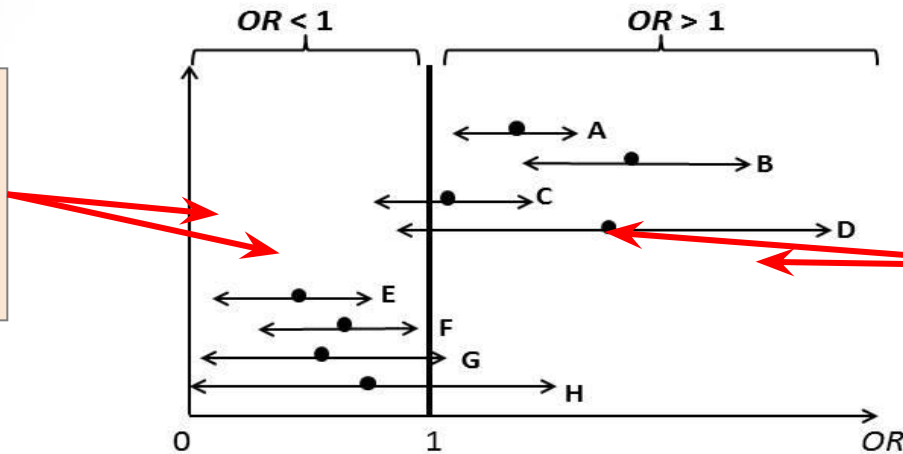
$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

$$\text{Шанс наличия признака у больных} = \frac{\text{вероятность наличия признака у больных}}{\text{вероятность отсутствия признака у больных}} = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{12}}}{\frac{n_{12}}{n_{11}+n_{12}}} = \frac{n_{11}}{n_{12}}$$

$c_{\alpha/2}$  – процентная точка стандартного нормального распределения:  
 для 95%-ного доверительного интервала (95% CI)  $c_{\alpha/2} = 1,96$ ,  
 для 99% CI -  $c_{\alpha/2} = 2,58$ ,  
 для 99,7% CI -  $c_{\alpha/2} = 3,00$

# Возможные значения показателя $OR$ и их интерпретация в зависимости от значений границ 95% $CI$

Признак (маркер)  
защищает от  
развития  
патологии:  $OR < 1$



Признак (маркер)  
предрасполагает к  
развитию  
патологии:  
 $OR > 1$

- Схематическое изображение величины  $OR$
- ↔ Изображение границ доверительного интервала

## ЗНАЧЕНИЯ ОШ ПРИ СРАВНЕНИИ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ ИБС С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

Ген (полиморфные варианты)	Сравниваемые варианты	ОШ	95% ДИ	$\chi^2$ (p)
<i>Ассоциированные генотипы и аллельные варианты</i>				
ACE (rs4291)	ТТ : АТ и АА	5,26	1,81–15,26	10,02 (0,002)
	Т : А	1,76	1,11–2,79	6,00 (0,014)
	ТТ : АА	5,20	1,73–15,62	8,84 (0,003)
	АТ : АА	0,98	0,50–1,88	0,01 (0,94)
	ТТ : АТ	5,33	1,75–16,23	8,79 (0,003)
GNB3 (rs5443)	СС : СТ и ТТ	0,55	0,32–0,97	4,26 (0,039)
	СТ и ТТ: СС	1,80	1,03–3,17	4,26 (0,04)
	Т : С	1,73	1,12–2,68	6,29 (0,012)
	СТ : СС**	1,58	0,88–2,86	2,64 (0,10)
	ТТ : СС**	3,19	1,15–8,85	4,58 (0,03)
	СТ : ТТ**	2,16	0,68–7,32	1,40 (0,24)
TNFRSF1B (rs1061622)	GG : GT и TT	6,63	1,74–25,26	9,09 (0,003)
	G : T	1,83	1,17–2,87	7,24 (0,007)
	GG : TT	7,04	1,82–27,27	9,28 (0,002)
	GT : TT	1,15	0,67–1,99	0,15 (0,70)
	GG : GT	6,10	1,54–24,15	7,21 (0,007)

Рецессивная  
модель  
предрасполо-  
женности

Сверхдомини-  
рование ?

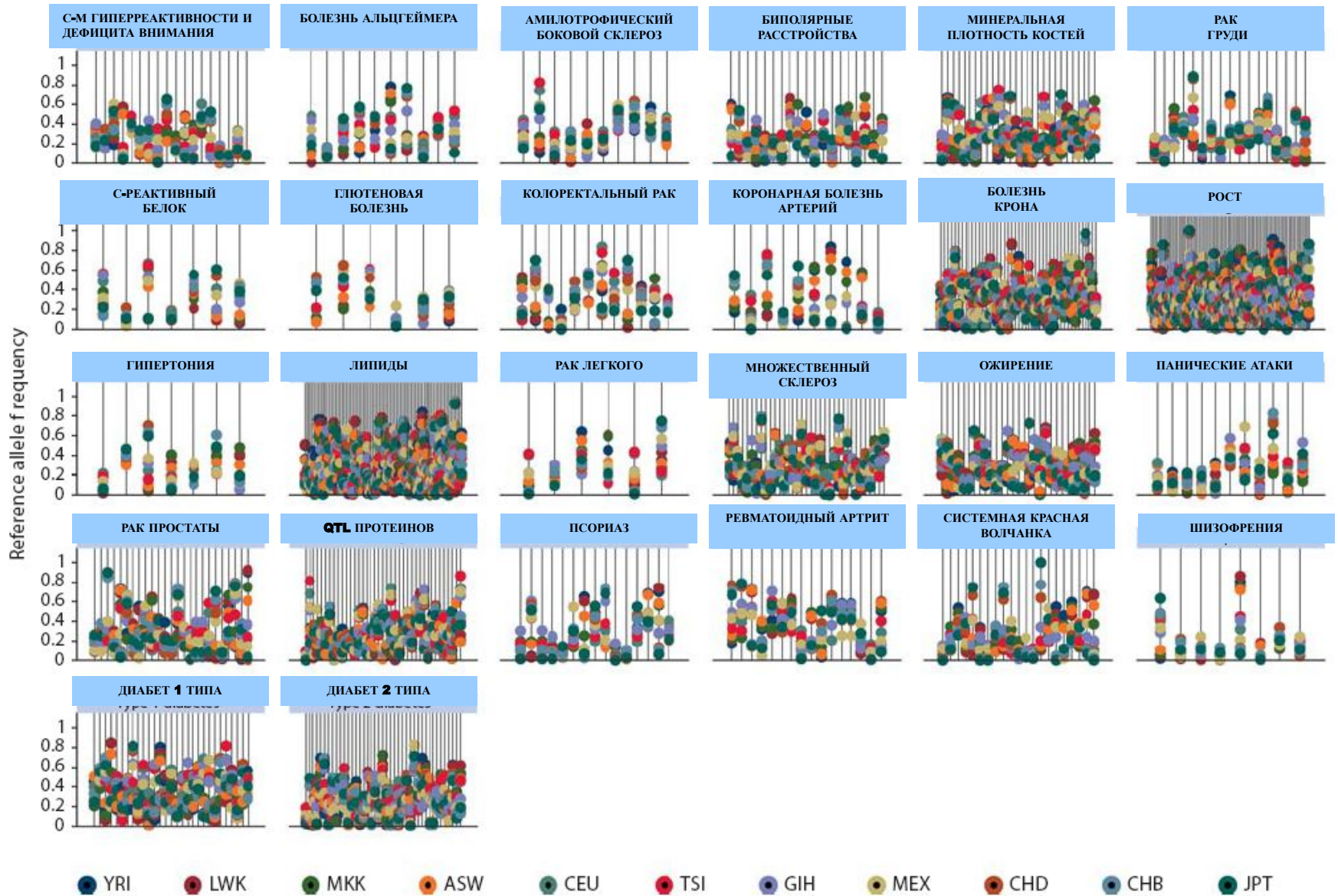
Рецессивная  
модель  
предрасполо-  
женности

*Примечание.*  $\chi^2$  – критерий использован для оценки различий по частотам генотипов между сравниваемыми группами (p – достигнутый уровень значимости);  $p^f$  – уровень значимости для двустороннего точного критерия Фишера.

ОШ = OR; 95% ДИ = 95%

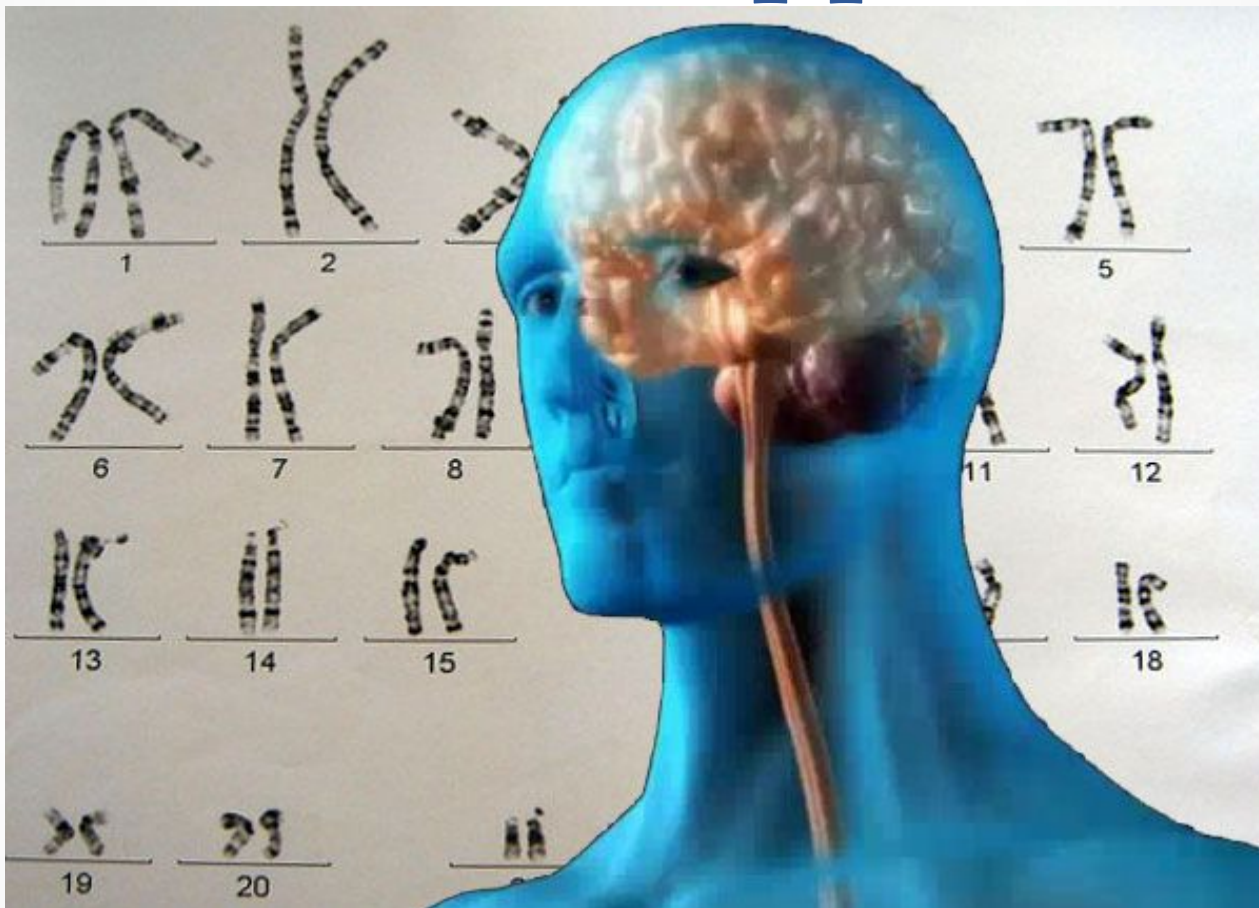
С/





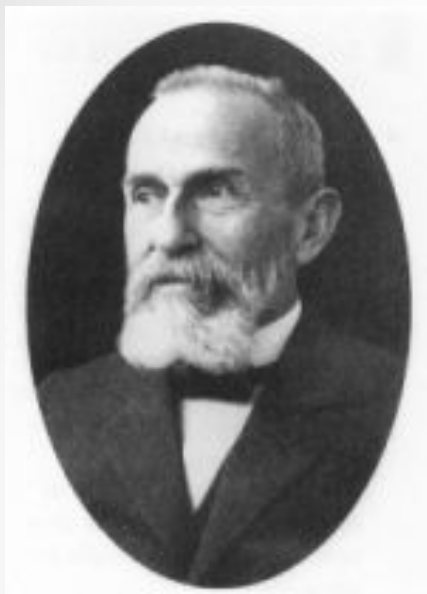
Распределения частот аллелей SNP, ассоциированных с патологией / признаком в различных популяциях (NHGRI GWA Catalog: [www.genome.gov/GWASStudies](http://www.genome.gov/GWASStudies))

# Шизофрения



- Шизофрeнiя (от др.-греч. σχίζω — раскалываю и φρήν — ум, рассудок)

- **Шизофрения** - полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств, связанное с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций.
- Каждый сотый человек в мировой популяции поражен той или иной формой шизофрении, причём первичное проявление заболевания приходится на молодой возраст - от 15 до 30 лет.



**Эйген Блейлер (1857–1939) впервые использовал термин «шизофрения» в 1908 г.**

- Эйген Блейлер доказал, что болезнь не обязательно возникает в молодые годы, а может развиться и в зрелом возрасте. Её главная особенность — не слабоумие, а «нарушение единства» психики, в том числе нарушение ассоциативного мышления. Блейлер выделял, как диагностические критерии «четыре А»: снижение Аффекта, Аутизм, нарушение Ассоциаций и Амбивалентность. Он считал амбивалентность основным признаком шизофрении, и рассматривал три её типа:
  - Эмоциональную: одновременно позитивное и негативное чувство к человеку, предмету, событию (например, в отношении детей к родителям).
  - Волевою: бесконечные колебания между противоположными решениями, невозможность выбрать между ними, зачастую приводящая к отказу от принятия решения вообще.
  - Интеллектуальную: чередование или одновременное существование противоречащих друг другу, взаимоисключающих идей в рассуждениях человека.



- Согласно МКБ-10 должен наблюдаться хотя бы один из следующих признаков:
- Эхо мыслей (звучание собственных мыслей), вкладывание или отнятие мыслей, открытость мыслей окружающим.
- Бред овладения, воздействия, или пассивности, отчётливо относящийся к телу или конечностям, мыслям, действиям, или ощущениям; бредовое восприятие.
- Галлюцинаторные голоса, комментирующие или обсуждающие поведение больного; другие типы «голосов», идущих из различных частей тела.
- Устойчивые бредовые идеи, которые культурно неадекватны, нелепы, невозможны и/или грандиозны по содержанию.



- Либо должны наблюдаться по крайней мере два из следующих «меньших» симптомов:

Стойкие галлюцинации любой сферы, сопровождающиеся лабильным или неполностью сформированным бредом, но без выраженного аффекта; либо постоянные, навязчивые сверхценные идеи.

Неологизмы, разорванность речи.

Кататонические расстройства, такие как возбуждение, застывание или восковая гибкость, негативизм, мутизм и ступор.

Достоверные и последовательные изменения общего качества поведения, проявляющиеся утратой интересов, бесцельностью, поглощенностью собственными переживаниями, социальным аутизмом.

Негативные симптомы (но не обусловленные при этом депрессией или фармакотерапией), которые могут быть выражены

апатией

бедностью или неадекватностью эмоциональных реакций

социальной отгороженностью

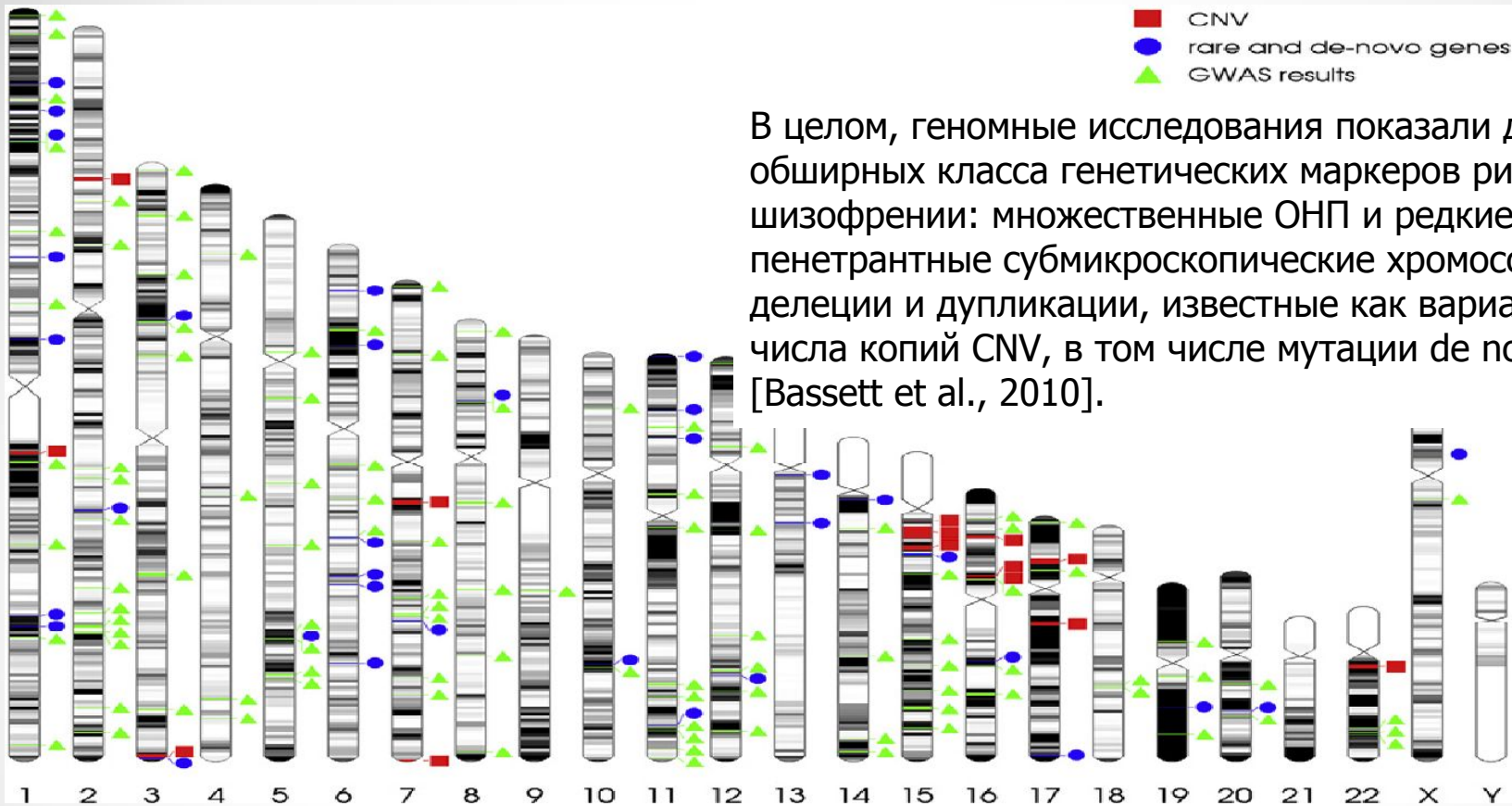
социальной непродуктивностью.

При этом указанные симптомы должны отмечаться не менее месяца.

- Важными патогенными факторами являются генетическая предрасположенность, условия жизни в раннем детстве, нейробиологические нарушения, психологические и социальные взаимодействия.



- Предположительно, наследование носит сложный характер, с возможным взаимодействием нескольких генов, повышающим риск до критического значения либо вызывающим несколько патологических процессов, складывающихся в единый диагноз.

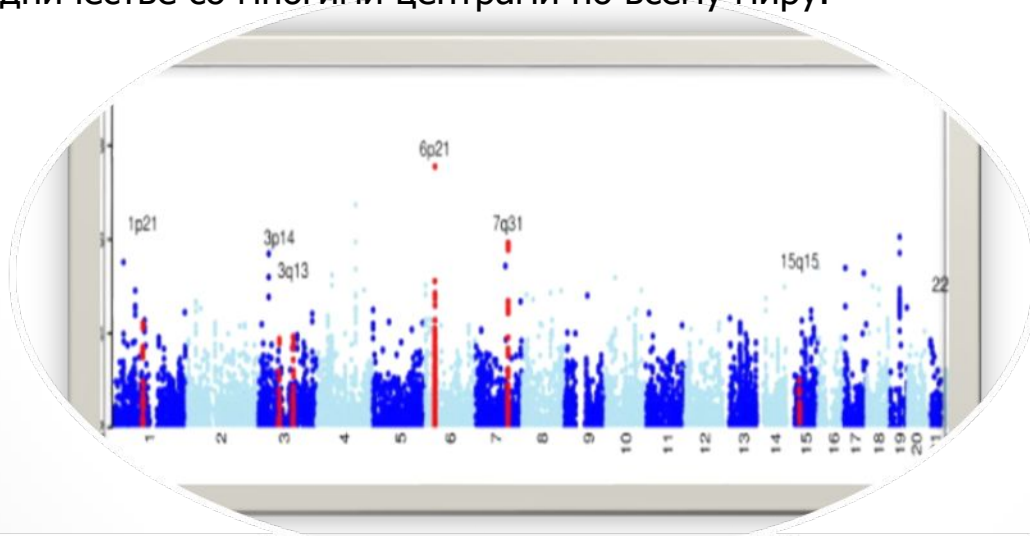


В целом, геномные исследования показали два обширных класса генетических маркеров риска шизофрении: множественные ОНП и редкие высоко пенетрантные субмикроскопические хромосомные делеции и дупликации, известные как вариации числа копий CNV, в том числе мутации de novo [Bassett et al., 2010].

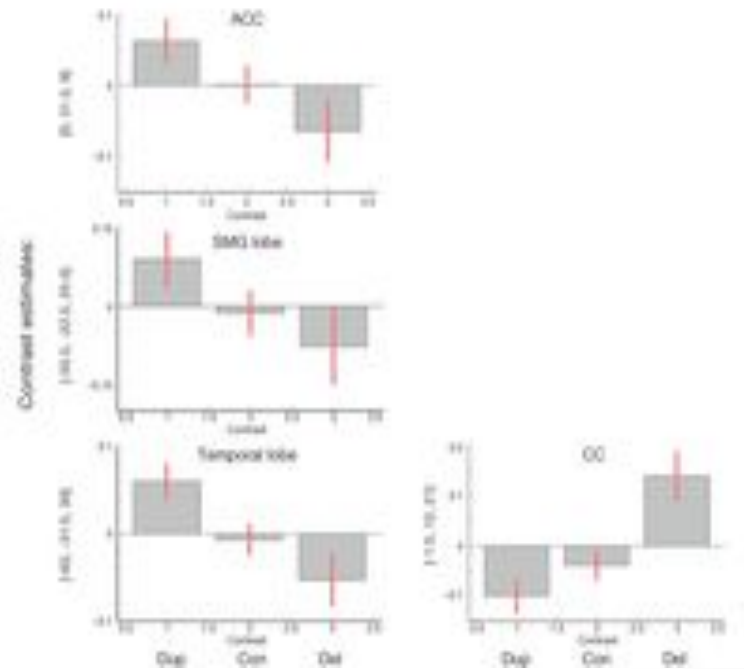
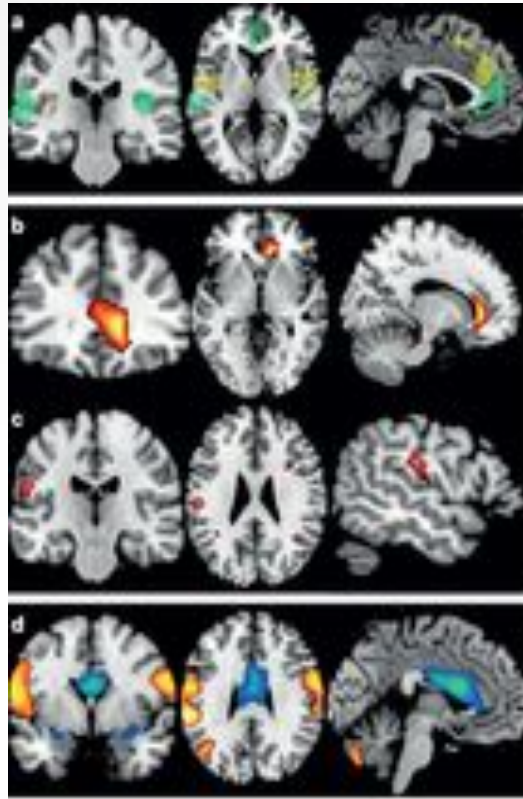
Хромосомная локализация маркеров, ассоциированных с шизофренией : вариации числа копий [Rees et al., 2014; Vacic et al., 2011] (красные квадраты), мутации de-novo и редкие варианты, выявленные с помощью NGS [Purcell et al., 2014; Fromer et al., 2014] (синие кружки), локусы GWAS (Рабочая группа консорциума по психиатрической генетике PGC, 2014) (зеленые треугольники) [Kotlar, 2015]

# GWAS

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.



4p16.1, 4q25, 8q24.22, 6p21, 7q22, 8p23, 9p21, 10q21, 11q24,  
12q24.23, 15q25.2, 16p12, 18q21, 22q11.2



- Stefansson et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition //Nature .-2014.- 505.- P. 361–366



удаление или дублирование одного и того же региона на коротком плече хромосомы 15 приводит к противоположным изменениям в сером и белом веществе головного мозга.

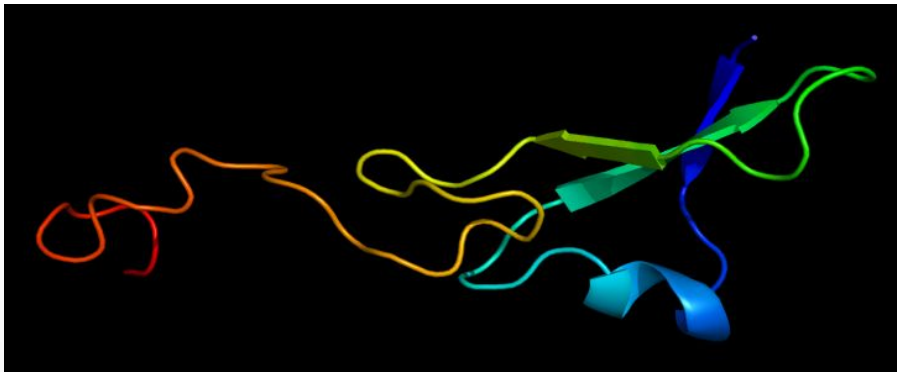
При этом некоторые делеции и дубликации участков хромосом увеличивают риск психоневрологических заболеваний, таких как шизофрения и аутизм. Хотя изменения вариации числа копий генов присутствуют только у небольшой части пациентов, однако для этой группы они могут являться главной движущей силой заболевания



- В ходе GWAS – исследования шизофрении выявили 22 участка генома, так или иначе задействованных в развитии данного заболевания. Среди них:

ген дисбиндин (Dysbindin, dystrobrevin-binding protein 1, DTNBP1), локализован на 6 хромосоме. Обнаружена ассоциация определенной аллельной вариации гена DTNBP1 с нарушением нормальной передачи нервного импульса и с шизофренией. У больных шизофренией было отмечено снижение экспрессии белка в гиппокампе и дорсолатеральном префронтальном кортексе.

ген, кодирующим клеточный рецептор "нейрегулин-1", расположенным на 8 хромосоме, контролирующей процесс передачи нервного импульса в синапсах. Связанный с повышенным риском заболевания гаплотип deCODE (Icelandic) был идентифицирован Стефансоном et. al. в 2002 году на 5'-концевой последовательности гена.



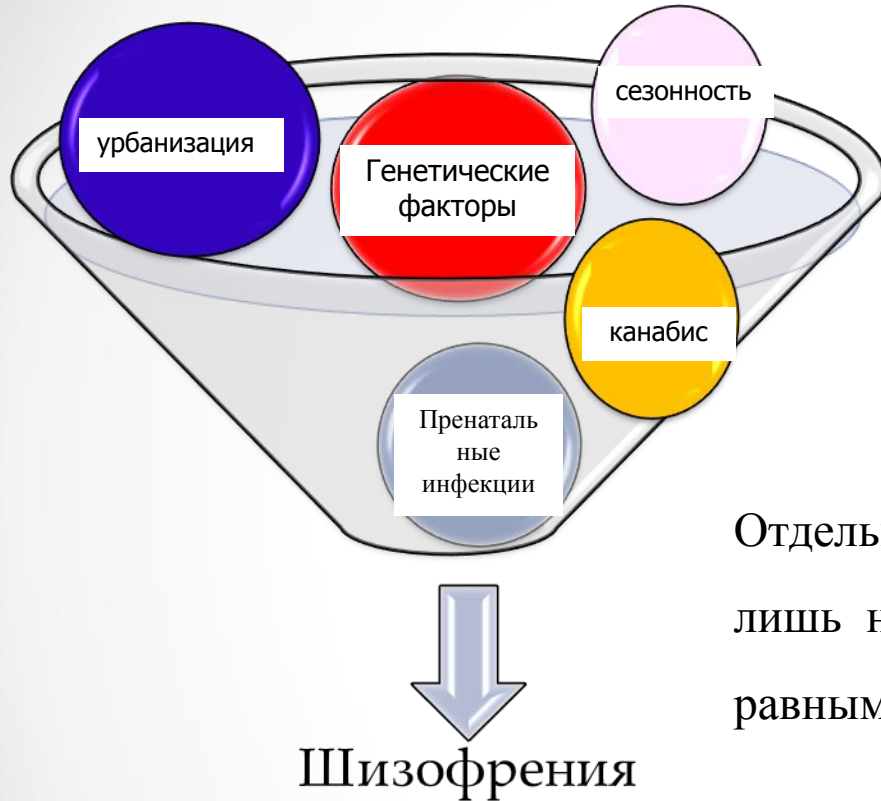
гены кальциевого канала *CACNA1C* и *CACNB2*, белки которых соприкасаются в рамках деятельности нервных клеток.

микроРНК 137 (*micro-RNA 137*). Путь включает в себя одноимённый ген *MIR137*, регулирующий развитие нейронов, а также дюжину других, регулирующих, в свою очередь, экспрессию *MIR137*.

ген транспорта серотонина, ген транспорта дофамина, D2 рецептора и др. (достоверно связаны с целым рядом психических расстройств – не только шизофрении)

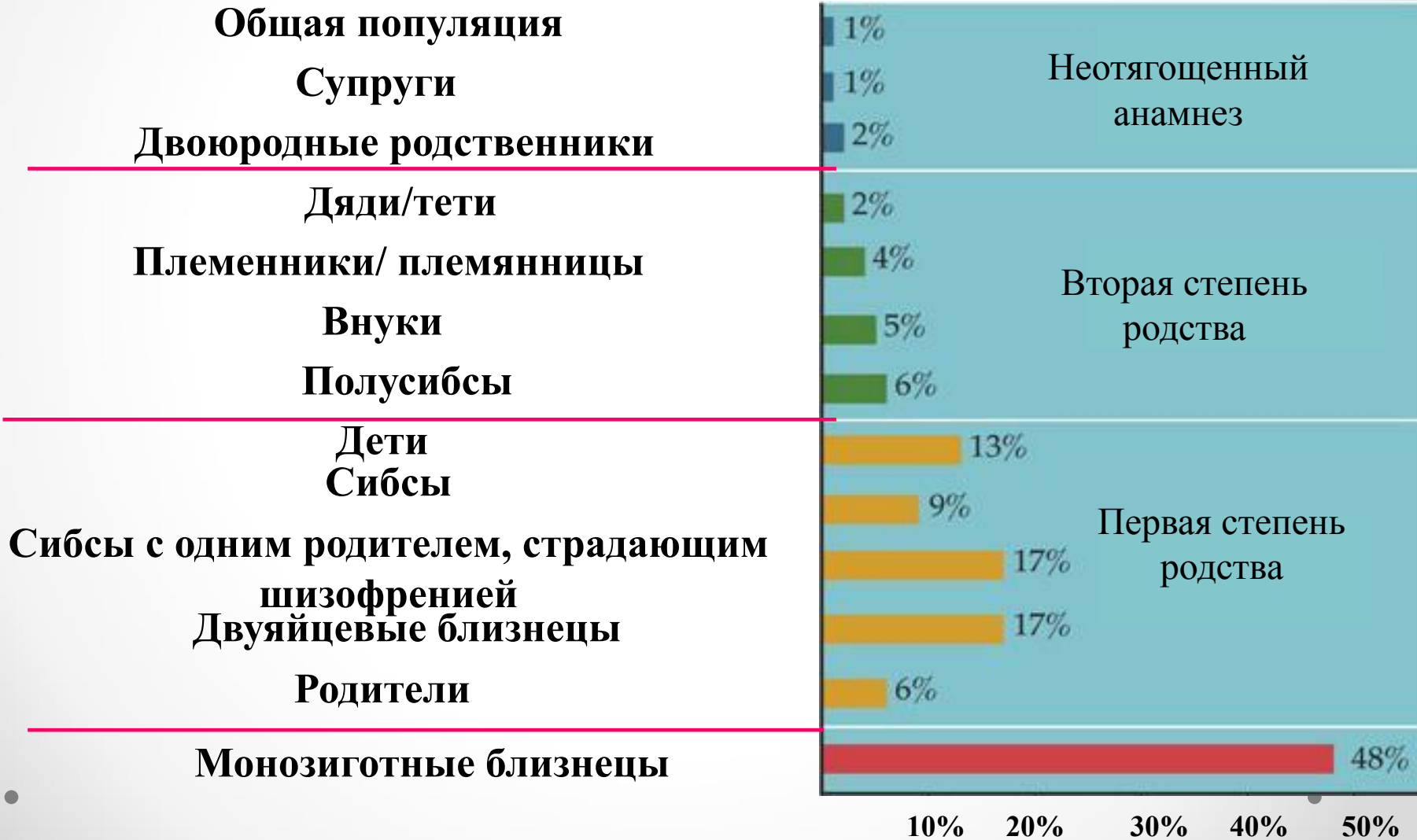
- Т.о., специфичность не является отличительной особенностью генов, ответственных за развитие шизофрении.

# шизофрении



Отдельно взятый средовой фактор риска оказывает лишь небольшой эффект при относительном риске равным около 2 [McGrath et al., 2006]

# Средовые факторы риска шизофрении



# gene-environment interaction

- Ни гены, ни средовые факторы поодиночке не способны привести к определенному результату.
- Иллюстрацией такого взаимодействия может служить один из механизмов развития депрессии.



- Избыток серотонина обычно вызывает панику, **недостаток вызывает депрессию.**
- **У жертв суицида** и у лиц с высоким риском суицида, вероятнее всего, имеет место локальное **снижение серотониновой медиации,** сопровождающееся повышением активности соответствующих постсинаптических рецепторов. Одним из важных подтверждений этой точки зрения является эффективность антидепрессантов - блокаторов обратного захвата серотонина при депрессиях с суицидальными попытками.

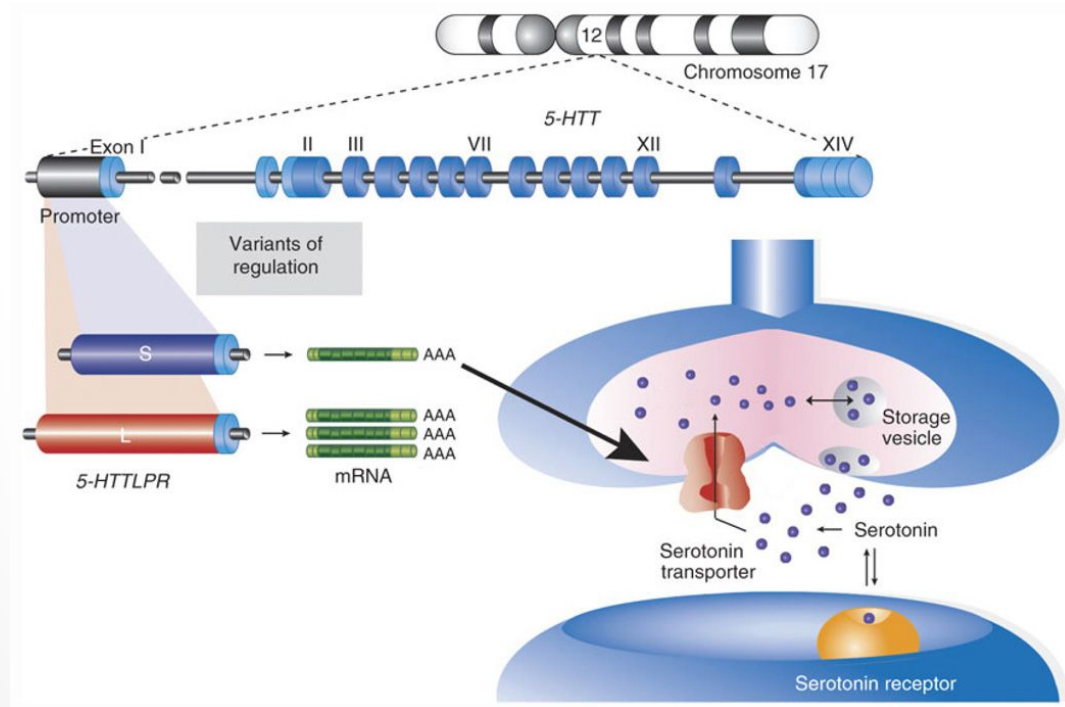
- **Ген, кодирующий транспорт серотонина (5-HTT)**

кодирует транспортёр серотонина – белок, располагающийся в синаптической мембране и «закачивающий» выброшенные молекулы серотонина обратно в клетку. Благодаря ему обеспечиваются чёткие временные рамки работы нейромодулятора – серотонин не остаётся в синаптической щели слишком долго.

Выявлено два полиморфных сайта, отличающихся по числу повторяющихся элементов. Один из них расположен в промоторе гена и обозначается как 5-HTTLPR. Этот маркер может быть представлен двумя вариантами – коротким (S) и длинным (L).

Короткий аллель гена связан со снижением транскрипции по сравнению с длинным аллелем

Длинная форма может взаимодействовать со средовыми неблагоприятными факторами, приводя к увеличению уровня тревожности, влияя тем самым на адаптацию человека в сложных социальных группах.



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 типичной для японцев эмоциональной сдержанностью. Однако культурная среда и национальные традиции вносят существенные коррективы в поведение человека, генетически склонного избегать общество и формируется большая психическая нагрузка и, как следствие, наблюдается рост частоты депрессий и суицида среди населения.

Т.о., ген-переносчик серотонина играет важную роль в социальном поведении и в развитии психических болезней.