

УДК: 616.895.8-073.432.19

ШИЗОФРЕНИЯ, ТЕОРИЯ ПОЛИМОРФИЗМА. МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ.

Желтышева А.Ю., Шуклин Г.О., Шуклина А.А., Япаров А.Э., Бабина С.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail:shuklinglebolegovich@gmail.com

SCHIZOPHRENIA, THE THEORY OF POLYMORPHISM. NEUROIMAGING METHODS FOR STUDYING SCHIZOPHRENIA.

Zheltysheva A. Yu, Shuklin, G. O., Shuklina A. A., Japarov A. E., Babina, S. A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russia (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), e-mail: shuklinglebolegovich@gmail.com

Ключевые слова: Шизофрения, причины шизофрении, теория полиморфизма при шизофрении, методы нейровизуализации при изучении шизофрении.

Резюме

Шизофрения является одной из самых загадочных болезней психики, сопровождающей человечество на протяжении всей его истории. Ученые всего мира до сих пор не могут ответить на вопрос в чем причина данного заболевания. На сегодняшний день известно, что болезнь развивается под влиянием внутренних, а не внешних факторов, а, следовательно, искать причину в происходящих с человеком событиях, стрессе, психических перегрузках бессмысленно. Многие исследователи связывают шизофрению с нарушением биохимических процессов в ткани головного мозга, в частности известно о нарушении обмена дофамина при шизофрении. Немаловажную роль в развитии шизофрении играет наследственность, так как риск возникновения шизофрении в семьях с больными родителями достоверно выше, чем у здоровых. Многие современные исследования направлены на выявление причин и механизмов развития шизофрении, с помощью изучения нервных связей и функций, а также изучения генетического аппарата и способов передачи генетической информации. Благодаря ряду таких исследований были выявлены отдельные гены, которые в сочетании с факторами окружающей среды могут участвовать в возникновении шизофрении. Прижизненное изучение особенностей морфологии и функционирования ткани головного мозга также может помочь разобраться в причинах и патогенезе данного заболевания. Методы нейровизуализации включая магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию позволили обнаружить изменения в функционировании определенных нервных субрегионов при шизофрении. При

этом области, в которых обнаруживаются изменения включают лобную и височную кору, гиппокамп, таламус и мозжечок.

Summary

Schizophrenia is one of the most mysterious diseases of the psyche, accompanying humanity throughout its history. Scientists around the world still can not answer the question what is the cause of this disease. Today it is known that the disease develops under the influence of internal, rather than external factors, and, therefore, it is pointless to look for the cause in events occurring with a person, stress, mental overloads. Many researchers associate schizophrenia with impaired biochemical processes in the brain tissue, in particular, it is known that there is a dopamine metabolism disorder in schizophrenia. Heredity plays an important role in the development of schizophrenia, as the risk of schizophrenia in families with sick parents is significantly higher than in healthy ones. Many modern studies are aimed at identifying the causes and mechanisms of development of schizophrenia, through the study of neural connections and functions, as well as the study of the genetic apparatus and methods of transmitting genetic information. A number of such studies have identified individual genes that, in combination with environmental factors, can be involved in the occurrence of schizophrenia. An intravital study of the characteristics of the morphology and functioning of brain tissue can also help to understand the causes and pathogenesis of this disease. Neuroimaging techniques including magnetic resonance imaging and positron emission tomography revealed changes in the functioning of certain nerve subregions in schizophrenia. The areas in which changes are found include the frontal and temporal cortex, the hippocampus, the thalamus and the cerebellum.

Цель исследования – изучение современной теории возникновения шизофрении, оценка методов нейровизуализации, используемых для ее изучения.

Материалы и методы: Повествовательный обзор, основанный на поисках литературы в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed, а также в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY до июня 2019 года без ограничений по срокам. Поиск включал такие термины, как «шизофрения», «причины шизофрении», «теория полиморфизма при возникновении шизофрении», «методы нейровизуализации при изучении шизофрении».

Основная часть

Шизофрения и наследственность, теория полиморфизма

Генетические исследования, проведенные на пациентах с шизофренией, показали, что риск возникновения заболевания среди членов семьи больного достоверно выше, чем в популяции. Исследования семей с наличием усыновленных детей показали, что данный повышенный риск является генетически обусловленным, с десятикратным увеличением риска, у родственников

первой степени родства. Генетический риск увеличивается с каждым заболевшим членом семьи и составляет почти 50%, когда шизофренией болеют оба родителя. [1,2].

Наследование шизофрении в большинстве случаев изучалось с помощью математического моделирования родословных, в том числе с наличием близнецов и включением данных об усыновлении. Точная природа генетической передачи не ясна и не связана с простым рецессивным или доминантным механизмами передачи, связанными с одним геном. Полигенный механизм наследования шизофрении, наиболее соответствует полученным на сегодняшний день данным, это означает, что аддитивный эффект нескольких генов обуславливает восприимчивость к шизофрении, которая может проявиться при определенном воздействии организма с окружающей средой. За последние несколько десятилетий были исследованы различные факторы окружающей среды, способные «активировать» гены шизофрении, включая вирусное воздействие, дефицит питательных веществ и акушерские осложнения. Например, многочисленные исследования сообщают о корреляции патологии родов с последующим развитием шизофрении [3].

Разработка теории полиморфизма позволила провести масштабные исследования для выявления связи возникновения шизофрении с конкретными генами. Исследователи успешно определили несколько различных генетических участков, расположенных в 6 хромосоме, при этом потенциальный локус восприимчивости к шизофрении находится в двух маркерных регионах - D6S274 и D6S285.

Обзор всех генетических исследований показал, что большее количество доказательств указывает на то, что хромосомы 6 и 8 могут содержать локусы восприимчивости к шизофрении, в то время как исследования, связанные с хромосомами 3, 5, 9, 20 и 22 не предоставили убедительных результатов [4,5].

Одно из крупнейших многоцентровых международных исследований, в котором приняло участие 269 пациентов из 43 семей, выявило пять хромосомных регионов (хромосомы 2q, 10q, 4q, 9q и 11q) с наличием восьми маркеров, потенциально связанных с развитием шизофрении. Данные результаты согласуются с результатами предыдущих работ, которые определили возможные сайты на хромосомах 2 и 11, но не согласуются с результатами проведенных ранее исследований, обнаруживших локус восприимчивости на хромосомах 22q, 6p и 8p. Типичный критерии диагноза шизофрении, а также другие нарушения, связанные с ней, использовались как фенотипическое выражение болезни [6].

На данный момент исследователями всего мира активно развиваются множественные теории, каждая из которых представляет потенциал для нового понимания генетических факторов, вовлеченных в возникновение шизофрении.

Нейровизуализация при шизофрении

Нервные субстраты шизофрении интенсивно изучались методами традиционной невропатологии и нейровизуализации. Посмертные исследования пациентов с шизофренией не показали наличия дегенеративной патологии, схожей с болезнью Альцгеймера. Это говорит о том, что шизофрения может возникнуть в результате патологии развития центральной нервной системы [7].

Использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) дает возможность определения минимальных изменений в различных участках головного мозга. Так анализ всех исследований размера мозга подтвердил разницу между больными шизофренией и контрольной группы здоровых людей в размере мозга и объеме черепа. Другой анализ МРТ исследований показал, что объем парагиппокампа, таламуса и верхней височной извилины были достоверно меньше у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем. Исследователи выдвинули гипотезу согласно которой при шизофрении наблюдается увеличение белого вещества и уменьшение объема серого вещества в коре головного мозга, что объясняется уменьшением количества нейронов. Так же с помощью методов нейровизуализации у больных шизофренией было обнаружено уменьшение размера лобной доли, чем можно объяснить нарушения сложных корковых функций (например, исполнительные функции, абстрактное мышление, рабочая память), подконтрольных префронтальной коре, при шизофрении, что затрудняет обучение таких пациентов [8].

Помимо перечисленных изменений в одном из исследований было обнаружено, что объем бокового желудочка у больных шизофренией увеличен на 16%, а общий объем головного мозга при этом снижен на 2%, преимущественно за счет снижения объема серого вещества 2% и незначительного снижения белого 1%. Данные, полученные при изучении отдельных регионов головного мозга говорят о большем уменьшении объема височной доли, в частности, миндалевидного тела и гиппокампа.

При использовании воксельной морфометрии в головном мозге пациентов с шизофренией были обнаружены очаги, со сниженной плотностью серого вещества в левой миндалине, гиппокампе, правой надкраевой извилине, в верхней височной, затылочно-височной извилинах, таламусе, в предклинье, а также в задней части поясной извилины и в области островка. Важно то, что снижение плотности серого вещества в левой миндалине было сильнее выражено у пациентов с большим стажем заболевания [9].

При изучении изменений белого вещества у пациентов с шизофренией в ряде исследований было обнаружено снижение плотности белого вещества с обеих сторон колена и ствола мозолистого тела, а также в правой передней ножке внутренней капсулы и в передней спайке, что может являться причиной нарушений межполушарных связей. Важно отметить, что

значительная часть изменений в головном мозге уже присутствует в период манифестации заболевания.

В последние годы были разработаны новые методы, позволяющие измерять общий объем серого вещества, белого вещества, и спинномозговой жидкости. Большинство из проведенных с использованием данных методов исследований показали уменьшение общего объема мозговой ткани при шизофрении, а также увеличение спинномозговой жидкости в желудочках мозга и субарахноидальном пространстве. Избирательное снижение серого вещества коры также было замечено в ряде исследований, хотя некоторые исследования показали, что белое вещество также уменьшается [10].

Методы функциональной визуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография и функциональная МРТ все чаще используется для изучения нейронных сетей, которые могут быть нарушены при шизофрении. Текущие представления о механизмах шизофрении, основанные на проведении функциональной МРТ, указывают на диффузное нарушение в функционировании системы, а не дефект в какой-либо одной из областей головного мозга, как например префронтальная кора. Однако многими исследователями все же предполагается наличие некоторых узлов, которые могут быть вовлечены. Данные узлы включают в себя различные субрегионы в лобной коре (орбитальная, дорсолатеральная, медиальная кора), передней поясной извилине, таламусе, и мозжечке [11].

Позитронно-эмиссионная томография может быть использована для идентификации нарушений мозгового кровотока, связанных со специфическими симптомами. Одни из проведенных исследований показали, что у пациентов, которые обычно испытывают галлюцинации уменьшен мозговой кровоток в различных областях коры головного мозга, отвечающих за восприятие речи, таких как левая средняя височная извилина. В других исследованиях, проведенных во время приступа галлюцинаций, было выявлено усиление мозгового кровотока преимущественно в подкорковых и лимбических структурах, а также в мозжечке. Исследователи предположили, что избыточная активность нейронов в подкорковых образованиях может генерировать или уменьшать галлюцинации, тогда как содержание галлюцинаций (например, слуховые, тактильные) может определяться вовлечением конкретной неокортикальной области [12].

В дополнение к вышеописанным результатам, исследователи использовали позитронно-эмиссионную томографию для выявления нарушений нейронных схем, используемых при выполнении психических задач (например, запоминание лиц или слов, фокусировка внимания на цели фигуре) у больных шизофренией и здоровых лиц. Согласно данным, полученным с применением позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-дезоксиглюкозой, метаболизм

глюкозы в таламусе и лобной коре у больных шизофренией значительно ниже чем у здоровых лиц [13].

Позитронно-эмиссионная томография также позволяет оценить рецепторные функции в тканях головного мозга *in vivo*. Например, на сегодняшний день хорошо изучена регуляция активности дофамина, нарушение которой признается неотъемлемой составляющей в патологии шизофрении. Исследования показали, что передача стриатного дофамина после провокации амфетамином, улучшается у пациентов с шизофренией, по сравнению с контролем [14].

Функциональная МРТ использует дезоксигенированный гемоглобин как эндогенный индикатор и является относительно новым методом. Проведенные на сегодняшний день исследования с применением функциональной МРТ показали наличие изменений в работе различных областей коры, таких как префронтальная и височная области.

Использование других технических методов находится на данный момент на этапе разработки. Например, диффузионно-тензорная томография способна оценить функцию белого вещества при шизофрении, определяя направленность трактов белого вещества. Благодаря этому методу, исследователи способны количественно оценить нарушения целостности и активность белого вещества головного мозга [15].

Еще один новый подход включает в себя количественную оценку функциональных зон методом магнитно-резонансной спектроскопии.

Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет *in-vivo* оценить скорость обмена специфических метаболитов, связанных с шизофренией, таких как глутамин и глутамат, что позволяет определить наличие потенциальных дефектов нейротрансмиссии при данном заболевании. N-ацетиласпартат специфичен для нейронов и их аксонов в отличие от глиальных клеток; следовательно, нейроны могут быть выборочно идентифицированы, для оценки целостности их тел и отростков [16].

Связь генетики и морфологии шизофрении

В последнее время исследователи шизофрении уделяют особое внимание изучению связи между обнаруживаемыми аномалиями в головном мозге при шизофрении и ее генетическими маркерами. Так у пациентов, страдающих шизофренией и их близких родственников, имеющих связанные с предрасположенностью к шизофрении участки генов, были обнаружены увеличение объема цереброспинальной жидкости в бороздах и желудочках головного мозга, снижение объема серого вещества, уменьшение объема таламуса и гиппокампа по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, увеличение объема желудочков и увеличение количества ликвора в субарахноидальном пространстве обнаруживалось у лиц с наличием повышенного

генетического риска развития шизофрении, в том числе у детей, имеющих больных родителей и лиц с шизотипическими расстройствами личности [17,18].

Заключение

Прогресс в развитии генетических методов и методов нейровизуализации может помочь исследователям разобраться во многих интригующих вопросах, связанных с данным заболеванием. При этом самые достоверные результаты могут быть получены при исследовании пациентов в самом начале заболевания, которые никогда не получали лекарств, способных изменить первоначальную морфофункциональную картину болезни [19].

Список используемой литературы

1. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1996; 346: 678–82.
2. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении. *Журн неврол и психиат* 2003; 103: 3: 58-67
3. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 786–93.
4. Голимбет В.Е., Митюшина Н.Г., Щербатых Т.В. и др. Молекулярногенетический полиморфизм некоторых генов-кандидатов психических заболеваний у больных шизофренией с ранним началом манифестации. *Журн неврол и психиат* 2001; 101: 4: 48—50.
5. Moldin SO, Gottesman II. At issue: genes, experience and chance in schizophrenia: positioning for the 21st century. *Schizophr Bull* 1997; 23: 547–61.
6. Turecki G, Rouleau GA, Joobert R, Mari J, Morgan K. Schizophrenia and chromosome 6. *Am J Med Genet* 1997; 74: 195–98.
7. Levinson DF, Mahtani MM, Nancarrow DJ. Genome scan of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 741–50.
8. Ward K E, Friedman L, Wise A, Schulz SC. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; 22: 197–223.
9. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage*. - 2004. - Vol. 21, N 1. - P. 27-35.
10. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. - 2001.
11. Lim KO, Tew W, Kushner M, et al. Cortical gray matter volume deficit in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1548–53.
12. McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, et al. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 148–59.

13. Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, et al. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 935–42.
14. Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RS, Grasby PM. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature*. 1995; 378: 180–82.
15. Yurgelun-Todd DA, Wateraux CM, Cohen BM, et al. Functional magnetic resonance imaging of schizophrenic patients and comparison subjects during word production. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 200–05.
16. Deicken RF, Pegues M, Amend D, Bloomer C, Weiner M. Hippocampal neuronal loss in schizophrenia as measured by proton MRSI. *Biol Psychiatry*, 1998; 43 (supple 8S): 25S.
17. Susan K Schultz, Nancy C Andreasen. Schizophrenia. *J LANCET* • Vol 353 • April 24, 1999.
18. Suddath R.L., Christison G.W., Torrey E.F. et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia [published erratum appears in *N. Engl. J. Med.* - 1990. -Vol. 322, N 22. - P. 1616] [see comments] // *N. Engl. J. Med.* - 1990. -Vol. 22. - Suppl. 322, N 12. - P. 789-794.
19. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Bongers M. Brain morphology in antipsychotic-naive schizophrenia: a study of multiple brain structures // *Br. J. Psychiatry.* - 2002. - Vol. 43. - P. 66-72.