

Проблемы предпосылок шизофрении по данным молекулярно-генетических исследований

Резник Александр Михайлович

*ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11
E-mail: a.m.reznik1969@gmail.com*

Костюк Георгий Петрович

*ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы»
Адрес: 115191, город Москва, Загородное шоссе, дом 2
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Адрес: 125080, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 11
E-mail: kgr@yandex.ru*

Морозова Анна Юрьевна

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Адрес: 119034, город Москва, Кропоткинский переулок, дом 23
E-mail: hakurate77@gmail.com*

Захарова Наталья Вячеславовна

*ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы»
Адрес: 115191, город Москва, Загородное шоссе, дом 2
E-mail: nataliza80@gmail.com*

Статья содержит обзор молекулярно-генетических исследований шизофрении последних лет, в котором прослежены проблемы ее генетических предпосылок. В статье представлены теории постоянства шизофрении в популяции. Описаны основные виды генетических отклонений, которые ассоциируются с диагнозом шизофрении. В работе освещены возникшие в процессе исследований трудности интерпретации результатов, отмечен недостаток знания о механизмах экспрессии генов, ассоциированных с шизофренией. В статье подчеркивается необходимость совместного изучения геномных вариаций и связанных с ними нейрофизиологических механизмов. Отмечается, что поиск генно-фенотипических ассоциаций до сих пор по большей части осуществлялся без учета клиничко-психопатологической вариативности шизофрении и смежных с ней эндогенных психозов. Обосновывается перспективность изучения генетических вариантов, ассоциированных с частными фенотипическими проявлениями (психопатологическими симптомами, синдромами и типами течения), так как разнообразие клинической картины эндогенных психозов, скорее всего, является отражением сложной этиологии и множества патогенетических механизмов этих расстройств.

Ключевые слова: шизофрения; генетические предпосылки; психопатологические симптомы; молекулярно-генетические исследования

Введение

Шизофрения, как хроническое прогрессирующее заболевание, является социально значимым заболеванием. По данным современной эпидемиологии, ее пожизненная распространенность в мире в

среднем близка к 0,55% населения, и колеблется в развитых странах Европы от 0,27 до 0,83% популяции (Messias et al., 2007). В Российской Федерации в 2017 году в психоневрологические организации обратилось 544 957 человек с диагнозом шизофрения, в относительных числах это составило 371,2 на

100 000 человек населения или 0,37% популяции¹. Течение и исходы шизофрении и, особенно, других схожих психических расстройств сильно разнятся. Так около 25% перенесших манифестный приступ не госпитализируются даже через 15 лет (Messias et al., 2007). Рецидив психотической симптоматики в течение года после первичной госпитализации наблюдается в 40% случаев. У 40–80% пациентов течение болезни приобретает хронический характер (Тэлботт, 2001), и если индивид перенес 10 приступов, в 90% случаев он вновь госпитализируется в течение ближайших трех лет. Однако реальное положение с тяжестью течения шизофрении остается малоизученным, так как врачи чаще всего имеют дело с тяжело больными пациентами, тогда как выздоровевшие или имеющие лучшие исходы редко оказываются под их наблюдением (Messias et al., 2007). Трудовая занятость среди больных шизофренией в 6–7 раз меньше, чем среди здоровых лиц того же социального статуса. В 2013 году шизофрения вошла в число 25 ведущих причин инвалидности во всем мире. Продолжительность жизни больных шизофренией – в среднем на 15–20 лет меньше, чем в популяции (Fleischhacker et al., 2014). По разным данным, от 4 до 13% пациентов заканчивают жизнь самоубийством (Kasckov et al., 2011). Затраты на оказание помощи данной группе больных огромны. Например, доля всех занятых больничных коек пациентами с шизофренией достигает 9% больничного фонда всего мира (Fleischhacker, 2014). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, прямые затраты на шизофрению в западных странах колеблются от 1,6% до 2,6% от общих расходов на здравоохранение, а общие затраты в перерасчете к ВВП разбросаны в интервале от 0,02% в Великобритании и Швеции до 0,56% в Германии. Выполненные разными методами расчеты показывают, что в США ежегодные общие (прямые и непрямые) затраты на лечение и устранение последствий шизофрении находятся в диапазоне от 25 до 102 млрд. долларов, что составляет 0,15–0,61% валового внутреннего продукта (Chong et al., 2016).

Гетерогенность состава психопатологических проявлений разных форм первичных или т.н. эндогенных (т.е. связанных с внутренними или «гередитарно-дегенеративными» причинами) психозов создала почву для продолжающейся до сих пор дискуссии относительно нозологического единства и диагностических границ шизофрении. Не-

смотря на то, что большинство исследователей отмечает отсутствие специфических симптомов или синдрома на момент начала данного психического расстройства (или группы психических расстройств), основные клинические проявления шизофрении психиатрами разных стран и школ понимаются и распознаются примерно одинаково. Объединяющим и решающим для диагностики оказывается тот факт, что при изначальном разнообразии все клинические случаи, которые относят к шизофрении, обладают общими психопатологическими чертами, которые отчетливо проступают и становятся доминирующими по мере развития болезни (Иванов & Незнанов, 2008; Foussias & Remington, 2010). Кроме того заболевание характеризуется постепенно нарастающим нейрокогнитивным дефицитом, включающим нарушения вербальной и пространственной памяти, исполнительных функций, устойчивости внимания и скорости обработки информации (Dickinson et al., 2007). С момента начала использования в 1980 году структурированных критериев психических расстройств значительно возросло качество диагностики шизофрении. Так, согласованность диагноза шизофрении, поставленного двумя врачами-специалистами в соответствии с американским диагностическим руководством DSM-IV, достигла 90%, а стабильность диагноза шизофрении во времени, т.е. сохранение его спустя 6 месяцев, 24 месяца и даже через 10 лет, не снижалась ниже 85% случаев. В тех же случаях, когда диагноз подтверждался или устанавливался при повторных оценках спустя 24 месяца после начала болезни, спустя 10 лет он уже не менялся более чем в 90% наблюдений (Harvey et al., 2012).

Имеющаяся в арсенале психиатрии фармакотерапия, на протяжении полувека и до сих пор, оставаясь довольно ограниченной в путях нейробиологического воздействия, стала главной стратегией лечения шизофрении. Объясняется это тем, что, во-первых, она очень рентабельна – лишь 2% от суммы прямых затрат на лечение шизофрении тратится на лекарственное обеспечение (Fleischhacker et al., 2014); во-вторых, при такой низкой стоимости лекарственная терапия шизофрении показала очень высокую результативность, позволив, например, в период с 1955 года по 1988 год снизить число больных шизофренией, находящихся на лечении в психиатрических больницах США, с 650 тысяч до 100 тысяч. Следует отметить, что в этот же

¹ Социально значимые заболевания населения России в 2017 году (статистические материалы). – М., Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2017. – 69 с. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>

промежуток времени население страны выросло в 1,6 раза, т.е. достигнутое количество стационарных больных шизофренией оказалось в 10 раз ниже расчетного в случае отсутствия психофармакотерапии (Тэлботт, 2001). Вместе с тем, нерешенной проблемой лечения шизофрении остается весьма низкая доля пациентов, у которых исходом эксацербации становится т.н. функциональная ремиссия, объединяющая в себе две важные составляющие: 1) симптоматическую ремиссию, т.е. значительное ослабление симптомов болезни, когда они перестают определять поведение и даже позволяют говорить об отсутствии в данный момент критериев диагностики шизофрении; 2) психосоциальную ремиссию – восстановление способности индивида соответствовать принятым социальным ролям и его удовлетворение от выполнения этих ролей. Такой ремиссии достигает не более 15% всех больных шизофренией (Valencia et al., 2015).

Вместе с тем, на фоне очевидных достижений в клинической диагностике шизофрении и лечения ее острых проявлений, очевидно, что представления об этиологии и патогенезе психических нарушений, круг которых охватывает понятие «шизофрения», остаются весьма ограниченными. При этом только установление причин и механизмов развития первичных психозов сделает возможным разработку достоверных способов их доманифестной и ранней диагностики; определение риска болезни; уверенное построение ее прогноза и учет предикторов эффективности лечения; установление индивидуальных неклинических (патогенетических) мишеней терапии; разработку новых методов профилактики и надежных способов лечения не только обострений, но всей болезни.

Эмпирически обусловленные и издавна ставшие традиционными представления об эндогенной природе шизофрении и развитие генетики предопределили неуклонный рост числа генетических исследований этой болезни. Некоторые исходные гипотезы не оправдались, так например, попытки выявления одного определенного локуса или одной хромосомы, которая отвечает за возникновение болезни и обнаружение которой позволило бы с уверенностью поставить диагноз, не увенчались успехом. Другой, пока не доказанной гипотезой, является предположение о множестве разных генов, которые в определенной комбинации вносят вклад в развитие заболевания, запуская патогенетические механизмы, которые приведут к развитию шизофрении. По всему миру в научных центрах ведется поиск рассеянных генетиче-

ских мутаций и их ассоциаций, которые были бы надежно связаны с риском развития шизофрении. Сейчас становится ясным, что проблема сложнее, чем представлялось ранее, так как одни и те же генетические мутации могут стать причиной не только шизофрении, но и других эндогенных психозов, а также аутизма, эпилепсии, умственной отсталости (Нутен и соавт., 2013, с. 833; Clifton et al., 2019; Doi et al., 2012; Need & Goldstein, 2009). Дело осложняется тем, что разные исследования не всегда повторяют полученные данные о той или иной генно-фенотипической ассоциации (Johnson et al., 2017; Tsai S-J., 2018).

По мере развития технологий молекулярной генетики основным подходом в изучении этиологии шизофрении стал поиск генов-кандидатов. Их в настоящее время насчитывается несколько тысяч. Например, база данных SZGene² содержит в своем списке 1406 генов-кандидатов, а также еще 700 генов, причастность которых проверяется в настоящее время (Loh et al., 2015). С помощью методики GWAS (Genome Wide Association Study) установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, иногда называемыми «локусами риска шизофрении» (Ripke et al.). Программа GWAS (Genome Wide Association Study) – это полногеномное исследование ассоциаций, которое позволяет установить вероятные общие генетические варианты аллелей генов у большого числа индивидов, которые связаны с конкретными фенотипическими признаками (качественными и количественными). Однако GWAS не смогло воспроизвести ассоциации со всеми установленными ранее генами-кандидатами шизофрении. Поэтому обсуждается, достаточна ли широкогеномная статистика для окончательного решения о связи гена с шизофренией. В любом случае, GWAS определило ряд новых мутаций, не известных ранее (Harrison, 2015).

В целом результаты проводимых исследований указывают на то, что процесс изучения генетической этиологии шизофрении находится на начальных этапах.

Настоящий обзор, будет полезен практикующим специалистам в области психиатрии для ознакомления с основными теориями этиопатогенеза шизофрении, методами генетических исследований и перспективами научного поиска генетических основ данного заболевания.

² <http://www.szgene.org>

Наследственность шизофрении

Результаты современной генетики, показали, что шизофрения, действительно, одна из самых «наследственных» из числа распространенных болезней человека (Costain and Bassett, 2012). Генетические исследования семей, близнецов и приемных детей (Sullivan, Kendler and Neale, 2003; Wray and Gottesman, 2012) подтвердили сильную генетическую составляющую этиологии шизофрении. Риск развития болезни увеличивается с увеличением степени генетического родства к индивиду, больному шизофренией. У родственников третьей степени родства риск развития шизофрении равен 2%, по сравнению с основной популяцией, где риск равен 0,5-1%. У родственников 1 степени родства риск увеличивается уже до 9%, а степень конкордантности у монозиготных близнецов равна 80% (Franzek and Beckmann, 1998; Sullivan, Kendler & Neale, 2003; Lichtenstein et al., 2009). Соответственно, конкордантность наследуемости психических заболеваний выше у однояйцевых близнецов, чем у разнояйцевых, что также свидетельствует о семейной сегрегации и важной роли генетических факторов в развитии психических расстройств. В общем, наследственная предрасположенность шизофрении оценивается примерно в 64-81% (Cardno & Gottesman, 2002). Однако гетерогенность фенотипических характеристик заболевания даже у родственников и слабое влияние каждого конкретного генетического варианта на риск развития болезни указывают на сложные, не-менделевские механизмы наследования (Harrison, 2015; Kendler, 2015; Thibaut, 2006).

Общая характеристика мутаций, встречающихся при шизофрении

При шизофрении выявлены относительно частые по сравнению со здоровыми людьми различные хромосомные aberrации (утраты и перестройки целых хромосом или их значительных участков) и структурные нарушения в пределах отдельных генов:

1. Хромосомные мутации:
 - геномная анеуплоидия (изменение набора половых хромосом), которая объясняет повышенную частоту среди больных шизофренией такой сопутствующей хромосомной патологии, как синдром Шерешевского-Тернера, синдром полисомии по X-хромосоме у женщин или развитие симптомов шизофрении у больных с синдромом Клайнфельтера;
 - мозаичная (встречающаяся в отдельных клетках) аутосомная анеуплоидия (т.е. численные

аномалии линейных, неполовых хромосом) в клетках головного мозга с суммарной частотой, превышающей 10% нейронов. Среди них, например, мозаичная анеуплоидия хромосом 1 и 18, которая выявлена при молекулярно-цитогенетическом исследовании постмортальных тканей головного мозга пациентов, страдавших шизофренией. Эти данные, полученные отечественными учеными, были положены в основу теории хромосомной нестабильности, т.е. высокого риска характерных мутаций в линиях клеток отдельных участков головного мозга больных шизофренией (Тиганов и соавт., 2012; Юров, Ворсанова, & Юров, 2014).

2. Точечные мутации в генах (Walsh et.al., 2008):
 - замены нуклеотидов или однонуклеотидные полиморфизмы (single number polymorphism, SNP), которые представляют собой замены одного азотистого основания на другое в структуре одного нуклеотида. Следует отметить, что в каждом гене может присутствовать несколько сотен пар нуклеотидов, в то время как подобная вариация затрагивает всего один нуклеотид в одной паре из них;
 - вариации числа копий (copy number variant, CNV), т.е. изменение количества пар нуклеотидов или более крупных участков ДНК (последовательностей нуклеотидов, целых генов или даже комбинаций генов). Под вариациями числа копий обычно подразумевают дубликации (duplication) нуклеотидов или больших участков ДНК, мультиаллельные и комплексные вариации числа копий, представляющие собой многократное умножение единичных или парных участков ДНК. С некоторыми оговорками к ним относятся также случаи стирания или делеции (deletion) пар нуклеотидов или участков ДНК, инсерции (вставки) дополнительных нуклеотидов или участков ДНК, а также инверсии (изменения последовательности) нуклеотидов.

Выявленные у больных шизофренией изменения строения ДНК характеризуются несогласованностью: среди генов-кандидатов нет несомненных генов предрасположенности (аллелей восприимчивости). Т.е. нельзя уверенно утверждать, что изменения именно в этом гене в точности отвечают за интересующий нас фенотипический признак – развитие шизофрении. Гены-кандидаты могут встречаться всего у 1-5% больных, отношение шансов у известных нам SNP редко достигает значения 1,20. Это означает, что каждый по отдельности вариант имеет очень небольшое влияние на риск шизофрении (Harrison, 2015). Получены данные в пользу динамической экспрессии генов, несущих

в себе риск развития шизофрении и смежных расстройств, причем пренатальные события, связанные с развитием нервной системы, сильнее связаны с шизофренией, чем, например, с биполярным расстройством (Clifton et al., 2019). Обнаруживающиеся генетические варианты отличаются у людей разного возраста, пола, расы, представителей одного этноса, что свидетельствует в пользу существенной разнородности генетического основания шизофрении (Allen et al., 2008; Need & Goldstein, 2009; Walsh et al., 2008; Xu et al., 2012).

С помощью методики GWAS установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, называемыми «локусами риска шизофрении», причем о 83 из них ранее не сообщалось (Ripke et al., 2014). Наиболее интересные из вновь выявленных генов, связанных с повышением риска развития шизофрении представлены в Таблице 1.

Важным результатом полногеномного поиска ассоциаций стало то, что ряд генов-кандидатов, известных и ранее, таких как ген DRD2 (дофаминового рецептора 2 типа) и несколько генов, вовлеченных в глутаматергическую нейротрансмиссию, в частности, гены GRM3 (метаботропноглютаматного рецептора 3 типа), GRIN2A (GluN2A субъединицы NMDA-рецептора), CRR (серин-рацемазы) и GRIA1 (GluA1 субъединицы AMPA-рецепторов), подтвердили свой вклад в этиологию шизофрении, а также укрепили ведущие патофизиологические гипотезы развития болезни, объясняющие ее гиперпродукцией дофамина и гипоактивностью NMDA-рецептора (Ripke et al., 2014).

Вместе с тем, многие из ассоциированных с шизофренией изменения ДНК прослеживаются в генах, которые определяют самые различные биологические процессы:

- закладку, развитие и метаболизм клеток нервной системы (нейронов, астроцитов и олигодендроцитов);
- нейротрансмиссию (активность нейромедиаторов, чувствительность рецепторов, работу белков-транспортёров, синаптическую пластичность);
- клеточное дыхание;
- передачу нервного импульса (функционирование ионных лиганд- и потенциал-зависимых каналов) (Costain G., Bassett, 2012; Doi et al, 2012; Ma et al., 2018; Huo Y., 2019; Ripke et al., 2014; Walsh, 2008).

Совместным использованием GWAS, байесовской статистики, менделевской рандомизации, оценки протеинового взаимодействия и других методов были определены несколько высоковероятных «причинных» генов, среди которых TCF4 участвует в закладке нервной ткани и столбчатом распределении префронтальных пирамидальных нейронов, GRM6A управляет миграцией нейронов, дифференцировкой нейритов и синаптогенезом, CNTN4 влияет на направление аксонов и фасцикуляцию. Ряд других генов-кандидатов (включая ATP2A2, PSMA4, PBRM1, SERPING1 и VRK2) связаны с формированием и развитием микроглии (Ma et al., 2018).

Наконец, у больных шизофренией выявляются мутации в генах, экспрессия которых происходит в тканях, участвующих в иммунитете. Это подтверждает гипотезу середины 20-го века о том, что шизофрения связана с патологией иммунной системы (Чистович, 2007; Benros et al, 2012; Ma et al., 2018; Sekar et al, 2016). Большое исследование, законченное в 2015 году, и включавшее 28799 больных с диагнозом шизофрения, с высокой достоверностью определило наличие SNP в гене, отвечающем за синтез основных белков главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – MHC) – компонента комплимента C4. Поскольку MHC является основным функциональным компонентом иммунитета, была доказана связь шизофрении с нарушениями в иммунной системе (Sekar et al, 2016).

Все перечисленное дает основание предполагать, что различные генетические отклонения вызывают широкий спектр патологических механизмов, которые могут проявиться в разном возрасте, под влиянием разнообразных внешних провоцирующих факторов и в самом разнообразном сочетании, что и определяет широту клинической картины эндогенных психозов.

Кроме того, многообразие, случайное распространение, малая величина генетических отклонений объясняет то, что на ход наследования шизофрении не распространяются законы Менделя, и на практике мы не можем уверенно прогнозировать развитие шизофрении в каждом конкретном случае даже при наличии больных родителей. Более того, встречается огромное количество спорадических случаев шизофрении, когда заболевает ребенок абсолютно здоровых родителей, у которых в родословной не прослеживается никаких психических отклонений.

К множеству загадок происхождения шизофрении следует также отнести уже упомянутый факт, что

лишь небольшая часть найденных изменений ДНК, находится в так называемых экзонах – участках ДНК, которые отвечают за синтез белков и достоверно представляют собой установленные смысловые замены нуклеотидов. Напротив, большинство примеров SNP затрагивают гены интронов, эффекты которых или не известны или выполняют «некодирующие» функции, например, проявляют свои эффекты во взаимодействии с другими генами, управляя этапами их экспрессии: транскрипцией, трансляцией, сплайсингом РНК, сайленсингом генов, посттрансляционной модификацией белков (Harrison, 2014; Huo Y., 2019). Все это может приводить к тонким изменениям количества, функциональности, времени синтеза или пространственной структуры белка. Например, ассоциация между однонуклеотидным полиморфизмом в локусе 12p13.33 гена *CACNA1C* и шизофренией, означает, что эта мутация, влияет на экспрессию белка *CACNA1C*, а не на его аминокислотную последовательность, поскольку сама мутация затрагивает интронную область гена. Установлено, что генетическая и функциональная связь между отдельными структурными генами и конкретными психическими расстройствами, например, шизофренией или биполярным расстройством, модулируется функционально важными гаплотипами, которые образованы различными аллельными комбинациями SNP, ассоциированными с заболеванием (Levine, 2013). То есть, гены, в которых содержатся ассоциирующиеся с шизофренией структурные варианты, выполняют разные функции, и их полиморфизмы могут иметь разное значение в этиологии (вполне возможно, не всегда патогенное). Они могут как способствовать проявлению фенотипического признака – в нашем случае болезни, так и выполнять протективную функцию, подавляя эффекты мутаций структурных генов. Считается, что гены могут быть структурными по отношению к одному признаку, например, участвовать в развитии шизофрении, и, одновременно, протективными по отношению к другим патологическим процессам. Поэтому одна из важных задач – выяснить, какие гены кодируют синтез белков и запускают цепь биологических механизмов, а какие – управляют экспрессией других генов (Harrison, 2015).

Возможные механизмы нарушений ДНК при шизофрении

Результатом взаимодействия между разными генами может быть отсутствие клинических проявлений болезни, легкое течение, не проявление ее в каких-то благоприятных условиях или возникновение лишь под воздействием дополнительного внешнего фактора (например, алкоголя или нарко-

тиков), который запускает развитие этой болезни. Такой формой взаимодействия генов (или точнее их вариантов), как эпистаз, вероятно, объясняется редкое проявление у больных шизофренией ревматоидного артрита: гены уязвимости для шизофрении предположительно выступают в качестве протективных генов в отношении ревматоидного артрита (Costain and Bassett, 2012). Эпистатическим механизмом также можно объяснить выдвинутую Н. Еу (1960) гипотезу, что позитивные симптомы представляют собой своеобразный механизм возмещения первичного ущерба, или как раньше его называли немецкие авторы «основного расстройства» (Grundstörung), психопатологическим выражением которого, скорее всего, являются негативные симптомы шизофрении. В подтверждение данной теории N. Doi с соавторами (2012) указал, что в процессе развития психотического приступа, который, по его мнению, в основе своей является одновременным нарушением клеточного дыхания и оксидативным стрессом, эпистатические гены определяют антиоксидантную защиту, в которую вовлечены дофаминовая трансинаптическая активация и NMDA-рецепторы. В результате во время приступа шизофрении мы имеем одновременное проявление и негативных симптомов, и продуктивной психопатологической симптоматики, которая не только маскирует главные структурные изменения, но и является внешним клиническим проявлением компенсаторных механизмов. В клинической практике давно замечено, чем ближе картина обострения к так называемой флоридной (цветущей) шизофрении, тем меньше выражен после приступа дефект (Crow, 1980).

Плейотропией можно объяснить давно замеченные у больных шизофренией учащение позднего токсикоза беременности, диабета, относительно частое рождение мертвых детей (Dalman et al, 1999). Плейотропией генов, ассоциированных с шизофренией, а также их влиянием не на развитие конкретной нозологической формы, а на какие-то ее патогенетические механизмы может быть объяснено, например, что ген *ZNF804A*, вовлечен в регуляцию множества общих нейровизуальных фенотипических признаков шизофрении и биполярного аффективного расстройства (Hess & Glatt, 2014). В результате молекулярных исследований было обнаружено, что в отделах головного мозга, функция которых нарушена при обоих заболеваниях, происходит предпочтительная экспрессия предрасполагающих аллелей *ZNF804A* (Guella et al, 2014), которые обладают более низким сродством к еще неидентифицированным ядерным белкам в нервных клетках (Hill and Bray, 2011). Получены данные, что на характер экспрессии гена-кан-

дидата может оказывать влияние синергизм нескольких SNP, а также, что частные полиморфизмы могут управлять активностью удаленных генов посредством дальнедействующих хроматиновых интеракций (Ma et al, 2018).

Теории «эволюционного парадокса» шизофрении

Странность шизофрении как болезни заключается не только в причудливой клинической картине, многообразии вариантов динамики и индивидуальных различий тяжести проявлений и исхода, непредсказуемости риска возникновения и неодинаковой чувствительности к лечению. Ко всему этому добавляется эволюционный парадокс, заключающийся в сохранении болезненности населения разных стран в разное время в пределах 1%. Процент больных постоянен, несмотря на сильную негативную селекцию вследствие естественного отбора, и он довольно быстро восстановился после «искусственной селекции» – избирательного истребления психически больных в нацистской Германии (Fuller Torrey and Yolken, 2010).

Очевидно, что биологическими условиями постоянства распространенности шизофрении, с одной стороны, является естественный отбор и в результате его отсутствие потомства в тяжелых и рано манифестировавших случаях болезни, а с другой – наличие устойчивого патогенного потенциала популяции с восполнением в фенотипическом проявлении новых поколений скрытой предрасполагающей наследственности.

В качестве частных биологических причин устойчивой болезненности шизофренией приводят следующие факты (Doi et al., 2012):

- давление сверху, препятствующее росту болезненности: в среднем больные шизофренией, и особенно мужчины, значительно реже здоровых дают потомство, так как, во-первых, они обычно рано заболевают, страдают более тяжелыми формами болезни, из-за чего перестают быть привлекательными для здоровых женщин, во-вторых, по каким-то еще неизвестным причинам больным шизофренией мужчинам свойственна пониженная фертильность;
- постоянство, поддерживающее болезненность: сохранная способность давать потомство у многих психически больных женщин, которые заболевают позже, чаще болеют периодически формами с лучшими ремиссиями.
- давление снизу, обуславливающее восстановление патологии: повышенная способность к деторождению у здоровых сестер психически

больных, от которых чаще наследуется шизофрения и расстройства личности шизоидного круга.

В свою очередь, указанные биологические факторы восстановления шизофрении в популяции имеют свои генетические основания. Есть три наиболее убедительные генетические теории поддержания и восстановления числа больных шизофренией в популяции (Doi et al., 2012).

Первая теория – это так называемый полигенный мутационно-селекционный баланс. Ее суть сводится к представлению о том, что в каждом конкретном случае шизофрении является следствием индивидуальной комбинации и взаимного влияния множества генетических вариантов. Они запускают широкий спектр нейрофизиологических процессов, которые, в свою очередь, взаимодействуя друг с другом, подвергаясь влиянию среды, создают оригинальную, присущую конкретному пациенту, клиническую картину шизофрении. Причем в этом случае пациент имеет неповторимый набор вариантов генетических мутаций, наследуемых от родителей и/или появившихся *de novo*, вследствие этого, пациент характеризуется присущей только ему психопатологической картиной расстройств шизофренического круга, и в свою очередь передает по наследству потомству уже другую индивидуальную генетическую матрицу. Она меняется за счет генома второго родителя, сохранения и выпадения тех или иных генетических вариаций обоих родителей, генного взаимодействия. В результате новый набор генетических вариантов по-новому встраивается в патофизиологический процесс и определяет новое проявление фенотипического признака. Эта теория объясняет усиление риска болезни в связи с инбридингом и с внешними, экзогенными факторами – травмой мозга, токсическим воздействием, психогениями. Ею также объясняют довольно равномерное и схожее в разных популяциях соотношение числа лиц шизоидного круга (3-5%), с шизотипическими расстройствами (1,3%) и шизофренией (в пределах 0,7-0,9%) (Doi et al, 2012; Kasckov et al, 2011).

Вторая генетическая теория поддержания постоянства шизофрении в популяции – это комбинированная нуклеарно-митохондриальная модель полигенных мутаций. Суть ее в том, что в этиологии шизофрении принимают участие множественные генетические вариации митохондриальной ДНК, которые по своей частоте превосходят нуклеарные и, в отличие от нуклеарных, наследуются по женской линии. Вместе с тем, порог или риск проявлений болезни в основном определяется гене-

тическими вариациями нуклеарной ДНК. Эта теория объясняет взрыв фенотипических проявлений (возникновение болезни), происходящий вопреки негативной селекции: его источником становятся здоровые женщины-сублинги больных шизофренией, которые являются носителями матрицы болезни (Doi et al., 2012).

Третье объяснение восстановления числа больных шизофренией в популяции – это возникновение *de novo* мутаций. Их появление не только обеспечивает постоянство распространенности шизофрении, но и обуславливает спорадические случаи этого заболевания. Речь идет о таких генетических вариациях, которые не переданы по наследству, а возникли именно у данного индивида. У этих мутаций есть свои особенности: 1) они не прошли эволюционной селекции и поэтому чаще оказываются т.н. «вредными мутациями», способными запустить наиболее тяжелые формы той или иной болезни; 2) они часто локализируются в важных доменах генов развития (Xu et al., 2011; Zhai et al., 2013); 3) они часто представляют собой вариации числа копий (CNV), которые, в отличие от SNP, всегда создают повышенный риск шизофрении (Harrison, 2015). Данная теория объясняет, почему у здоровых родителей, наследственность которых также не отягощена, ребенок может заболеть шизофренией, включая ее злокачественные формы.

Действительно, больше всего новых спонтанных мутаций прослеживается у больных шизофренией без наследственной отягощенности (в т.н. спорадических или ненаследственных случаях) (Xu et al., 2011; Zhai et al., 2013). Их находят в 10% всех спорадических случаев шизофрении, в частности, микроделеции локуса 22q11.2 могут объяснять 1-2% ненаследственных случаев шизофрении (Abbs et al., 2012; Bassett & Chow, 1999; Bassett & Chow, 2008). У таких больных имеются характерные клинические особенности (проявления когнитивного дефицита и легкая задержка умственного развития, плохая переносимость антипсихотиков, необходимость комбинированной терапии и электросудорожной терапии), а также визуализируются структурные изменения головного мозга (уменьшение объема мозга, полимикрогирия, изменения полости пятого желудочка головного мозга). Новые мутации часто обнаруживают в гене ARC (гене активно-регулируемого цитоскелет-ассоциированного протеина, 8q24.3), который определяет нейропластичность, участвует в формировании NMDA-рецептора, а также отвечает за эндоцитоз в AMPA-рецепторе.

Т. о., множество редких малых (затрагивающих одну или несколько пар нуклеотидов) структурных

вариантов и мутаций, в том числе новых, в совокупности определяют этиологию шизофрении и объясняют то, что ей присуща не только наследуемость, но и спорадическое возникновение (Awadalla et al., 2010; Gershon, Alliey-Rodriguez & Liu, 2011; Girard, Xiong, Dion & Rouleau, 2011; Xu et al., 2012; Zhai et al., 2013). К сожалению, до сих пор не ясно, почему именно при шизофрении и расстройствах аутистического спектра *de novo* мутации обнаруживаются так часто. Высказывается мнение, что новообразованные мутации происходят в горячих точках мутагенеза, ассоциированных с развитием головного мозга, и в тех аллелях, которые экспрессируются в зародышевых линиях (половых клетках) (Abbs et al., 2012).

Современное видение генетической природы шизофрении

В качестве обобщения данных о генетических изменениях при шизофрении следует подчеркнуть, что на нее распространяется следующее правило: «редкая болезнь – один частый аллель, частая болезнь – много редких генетических вариантов». Так, в отличие от относительно редких генетических заболеваний, при которых всегда или часто отмечается один или небольшое число мутаций в одних и тех же генах, при шизофрении имеет место множественные изменения ДНК, затрагивающих разные аллели (Costain and Bassett, 2012; McClellan, Susser and King, 2007).

С шизофренией ассоциированы разнообразные генетические изменения, которые:

1. множественны – их много у каждого отдельного пациента и они рассеяны по геному;
2. несогласованы – могут обнаруживаться или не обнаруживаться у каждого пациента с изучаемым фенотипическим признаком;
3. редкие – каждый по отдельности вариант редко встречается во всей популяции;
4. «малые» – затрагивают одну или несколько пар нуклеотидов, что создает проблему их поиска;
5. часто новые – т.е. образовались у данного индивида, а не переданы по наследству;
6. прослеживаются в нуклеарной и митохондриальной ДНК;
7. локализируются в участках, отвечающих за развитие нервной системы.

В связи с выявлением большого количества разнообразных мутаций, особенно новых, высказывается гипотеза о существовании у больных шизофренией генетической нестабильности (Юров, Ворсанова & Юров, 2014; Abbs et al, 2012; Smith, Bolton & Nguyen, 2010). С одной стороны, существование геномной

нестабильности создает проблему, вызывая различные виды патологии. С другой, когда интенсивность воздействия внешних факторов увеличивается, генетическая нестабильность позволяет продуцировать огромное количество вариаций, из которых естественной селекцией отбираются удачные, которые приспособливают вид к изменившимся условиям. Согласно такому предположению, шизофрения может быть своеобразной расплатой за ускоренную эволюцию человеческой психики.

Важным представляется вопрос о том, как изменения ДНК реализуются в патогенезе шизофрении. В связи с этим необходимо отметить, что частный биологический механизм, закодированный в геноме, реализуется в цепи взаимодействующих физиологических процессов, которые происходят в условиях воздействия внешней среды. На клиническом фасаде мы можем получить или не получить финальное проявление этих взаимодействий, своего рода результирующую реакцию организма (в психиатрии – это поведение). Шизофрения, как и другие болезни, развивается, когда вклад генетических и внешних факторов превышает некий порог (Falconer, 1965; Gordon et al., 2007). Поэтому ошибкой было бы считать, что гены неизбежно экспрессируются в цепи белковых превращений, которые завершаются проявлением фенотипического признака. Наличие генно-фенотипической ассоциации всего лишь подразумевает наличие риска, а не жесткую ответственность гена за конкретное фенотипическое выражение (Ripke et al., 2014).

Более того, по мнению S. Ripke с соавт. (2014), сами по себе генетические вариации не могут объяснить, каким образом они повышает риск шизофрении. Еще более категорично на этот счет высказывается P.J. Harrison (2015): «Даже статистически обоснованная ассоциация гена с фенотипом сама по себе ничего не дает ни функциональному пониманию, ни терапии. Только раскрытие биологии гена и механизма образования риска шизофрении позволит определить потенциал генетической вариации». Вместе с тем открытия генетики показывают ключевые генные сети, вероятные биохимические пути; фокусируют исследования в нейробиологии и психофармакологии; влияют на диагностические парадигмы (например, отдавая приоритет изучению т.н. дименсий или традиционных для отечественной школы психопатологических регистров) (Craddock and Owen, 2010; Harrison, 2015).

В этой связи весьма интересной представляется предложенная N. Craddock и M.J. Owen (2010) ги-

потеза реализации структурных вариантов ДНК посредством кодирования нейрофизиологических механизмов, которые образуют нейронные модули, взаимодействующие с факторами внешней среды. В результате на клиническом фасаде проявляются группы симптомов, имеющие разную степень коморбидности, которые образуют т.н. дименсии психической патологии. Они-то и кладутся в основу современных подходов к диагностике различных психических расстройств.

Еще одна гипотеза патогенеза шизофрении была предложена N. Doi с соавторами (2012). В ней утверждается, что основная этиологическая причина шизофрении – генетическая нестабильность в нуклеарной и митохондриальной ДНК, которая ведет к дисфункции митохондрии, то есть к нарушению тканевого дыхания и возникновению оксидативного стресса. Нарушение клеточного дыхания определяет дефект развития нервных тканей и когнитивные нарушения, а оксидативный стресс провоцирует повышенную активность дофаминовой системы и в результате развитие психотической симптоматики.

Необходимы исследования, направленные на уточнение вклада тех или иных генетических вариантов в патофизиологический процесс. На сегодняшний день «золотым стандартом» исследования в области геномики психических заболеваний является работа A. Sekar и его коллег (2016). Они использовали методики секвенирования генома, анализа экспрессии генов и опыты по выключению найденных генов-кандидатов в экспериментах, с использованием лабораторных животных, чтобы доказать, что локус, содержащий гены компонентов главного комплекса гистосовместимости ассоциирован с шизофренией. Мутации генов, кодирующих компоненты системы комплемента C4A и C4B, приводят к снижению количества синапсов в ЦНС и ветвистости аксонов, что наблюдается при шизофрении (Mirnics, Middleton, Lewis & Levitt, 2001). Оценивая количество копий (CNV) каждого гена, и наличие или отсутствие у человека последовательности, которая модулирует транскрипцию, установлена связь между мутациями и количественным уровнем экспрессии генов C4A и C4B и клинической картиной шизофрении у пациентов. Кроме того, используя технологии выключения генов, были созданы нокаутные мыши по вышеуказанным генам. У этих животных обнаружили статистически значимое снижение нейронных связей между структурами головного мозга, что и позволило окончательно доказать ассоциацию между отдельной генетической мутацией с патофизиологией шизофрении (Sekar et al., 2016).

Актуальным остается вопрос ассоциации между изменениями ДНК и различными клиническими и субклиническими проявлениями шизофрении, а также экспериментальная проверка уже установленных связей между ее патогенетическими звеньями. Уже сейчас отмечается, что мы не имеем данных об ассоциациях мутаций ДНК с классическими крепелиновскими формами шизофрении (Harrison, 2015). До сих пор отсутствуют обнадеживающие результаты использования дименсионального подхода (Uher & Zwickler, 2017). Все еще мало изученными остаются связи генетических полиморфизмов с отдельными частными проявлениями эндогенных психозов. Однако уже к настоящему времени отечественными и зарубежными исследователями сделаны некоторые интересные находки в этом направлении. Так, найдены отдельные генетические ассоциации со случаями раннего начала шизофрении (Пахомова, 2010; Pakhomova, 2011). Получены данные, что полиморфизм гена переносчика серотонина SERT (SLC6A4) связан с нарушением распознавания мимических эмоций при шизофрении, независимым от нейрокогнитивного дефицита, выраженности симптомов и личностной тревожности (Алфимова и соавт., 2014). Отклонения в гене альфа-субъединицы натриевого канала II типа (SCN2A) влияет на общие когнитивные способности и эффективность коры головного мозга у больных шизофренией и их незатронутых братьев (Dickinson et al., 2014). Найдены ассоциации одного из вариантов гена 2',3'-цикло-нуклеотид 3'-фосфодиэстеразы (CNP) с психопатологической симптоматикой, включающей кататонию, депрессию, тревогу, проявления аутизма с нарушением социальных взаимодействий и интереса к окружающему (объединенная в депрессивно-кататонический синдром, схожий с описанием случаев хронической люцидной кататонии) у больных шизофренией, а также при дегенерации аксонов во фронтальном отделе мозолистого тела, полученной в эксперименте у мышей (Nagemeyer, 2012). Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) связан с проявлениями агрессии при шизофрении (Soyka, 2011). Недавно обнаружена ассоциация одного из вариантов гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с позитивными психопатологическими симптомами, включающими многие проявления синдрома Кандинского-Клерамбо (симптомы вкладывания и отнятия мыслей, бред воздействия и вербальные галлюцинации) при отсутствии влияния на риск заболеть шизофренией (Колесниченко, Барыльник & Голимбет, 2015; Zhai, 2013). Наконец, недавняя находка – полиморфизм гена компонента комплимента C4 основного комплекса гистосовместимости, белок которого в ЦНС вовлечен в процесс нейронального праунинга, то

есть созревания и роста аксонов нервных клеток, имеет ассоциацию с клинической картиной дезорганизованного мышления (Sekar et al., 2016). Приведенные данные позволяют высказать предположение о различии генетических основ непосредственного риска возникновения шизофрении и наличия ее частных психопатологических проявлений. В результате будущих молекулярно-генетических исследований мы надеемся получить не просто достоверные клинические маркеры и границы психических расстройств, но в современном смысле определение нозологических форм с ясным пониманием этиологии, патогенеза, эффективных на разных этапах болезни дифференциально-диагностических критериев, надежных патогенетических методов лечения.

По мнению Gregory Costain и Anne S. Bassett (2012), дальнейшее изучение генетических основ психической патологии со временем позволит не только уточнить этиологию и патогенез, но и вывести на новый уровень диагностику и прогноз шизофрении, сделать ее терапию более своевременной, избирательной, индивидуально подобранной и безопасной, улучшить качество профилактических мероприятий и эффективность реабилитации.

В обозримой перспективе совместная работа психиатров, генетиков и нейробиологов позволит лучше систематизировать предмет исследования (например, выбрать наиболее важные составляющие патогенеза, без понимания которых нельзя решить вопрос, что делать с мутациями), оптимизировать проектирование и проведение научных исследований, в том числе клинических испытаний, может открыть новые возможности в разработке средств биологической терапии (в том числе генной) и даже психосоциальных интервенций (Harrison, 2015).

Выводы

Результаты молекулярно-генетических исследований шизофрении последнего десятилетия позволяют сформулировать ряд самых общих выводов:

1. не существует бесспорных и однозначных изменений в определенных локусах ДНК, приводящих к классической клинической картине шизофрении, то есть, нет однозначной генетической причины этой болезни;
2. предрасположенность к заболеванию, его риск увеличивают как множественные неогласованные редкие мутации, переданные по наследству, так и новые мутации, которые отличаются значительным патогенным потенциалом;

3. генетические отклонения проявляются лишь во взаимодействии, которое происходит по внутригеномным и эпигенетическим механизмам, в процессе интеракций биохимических путей экспрессии генов, и, наконец, лишь в результате взаимодействия организма с условиями внешней среды;
4. влияние генетических факторов на возникновение и клиническое развитие шизофрении затруднено из-за трудностей в определении патофизиологических цепей, объясняющих появление того или иного поведенческого признака с точки зрения ассоциации «ген-признак»;
5. очевидной стала бесперспективность дальнейшего сопоставления нейробиологических находок с диагнозом шизофрении или любого другого эндогенного психического расстройства. Скорее всего, в ближайшем будущем это будет объяснено ненадежностью границ диагностических рубрик и вполне возможно тем, что в каждую из них могут оказаться схожие по своему фенотипическому финальному выражению, но совершенно разные по своей природе болезни. В связи с этим новым и перспективным направлением изучения этиологии шизофрении представляется поиск ассоциаций между генетическими полиморфизмами и частными клинико-психопатологическими проявлениями психической патологии, а также с выявленными нейрхимическими нарушениями.

Литература

- Алфимова М. В., Голимбет В. Е., Коровайцева Г. И., Лежейко Т. В., Абрамова Л. И., Аксенова Е. В., & Болгов М. И. (2014). Влияние полиморфизма 5-HTTLPR переносчика серотонина (SLC6A4) на распознавание мимически выражаемых эмоций при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*, 1, 42-48. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/1/031997-7298201417>
- Иванов, М. В., & Незнанов, Н. Г. (2008). *Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия*. Издательство НИПНИ им. В.М. Бехтерева.
- Нутен, М. М., Цихон, С., Шмаель, К., & Ритшель, М. (2013). Генетика шизофрении и биполярного расстройства. В М.Р. Спейчер, С.Е. Антанаракис и А.Г. Мотулски (Ред.), *Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы*, (4-е издание, с. 828–845).
- Колесниченко, Е. В., Барыльник, Ю. Б., & Голимбет, В. Е. (2015). Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*, 25(2), 45 - 49. <https://psychiatr.ru/magazine/scp/65/853>
- Пахомова, С. А., Коровайцева, Г. И., Мончаковская, М. Ю., Вильянов, В. Б., Фролова, Л. П., Каспаров, С. В., Колесниченко, Е. В., & Голимбет, В. Е. (2010). Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 110(2), с. 66–69. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010212>
- Тиганов, А. С., Юров, Ю. Б., Ворсанова, С. Б., & Юров И. Ю. (2012). Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней. *Вестник РАМН*, 9, 45–53. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.406>
- Чистович, А. С. (2007). *Психиатрические этюды*. Алетейя.
- Тэлботт, Д. Э. (2001). *Уроки относительно хронически психически больных, извлеченные начиная с 1955 г.* В Р.Дж. Энсилл, С. Холлидей, Дж. Хигенботтэм (Ред.) Шизофрения. Изучение спектра психозов.
- Юров, И. Ю., Ворсанова, С. Г., & Юров, Ю. Б. (2014). *Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты*. Медпрактика-М.
- Abbs, B., Achalia, R. M., Adelufosi, A. O., Aktener, A. Y., Beveridge, N. J., Bhakta, S. G., Blackman, R. K., Bora, E., Byun, M. S., Cabanis, M., Carrion, R., Castellani, C. A., Chow, T. J., Dmitrzak-Weglarz, M., Gayer-Anderson, C., Gomes, F. V., Haut, K., Hori, H., Kantrowitz, J. T., Kishimoto, T., Lee, F. H., Lin, A., Palaniyappan, L., Quan, M., Rubio, M. D., Ruiz de Azúa, S., Sahoo, S., Strauss, G. P., Szczepankiewicz, A., Thompson, A.D., Trotta, A., Tully, L. M., Uchida, H., Velthorst, E., Young, J. W., O'Shea, A., & Delisi, L. E. (2012). The 3rd schizophrenia international research society conference, 14-18 April 2012, Florence, Italy: Summaries of oral sessions. *Schizophrenia Research*, 141(1), 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.024>
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database, *Nature Genetics*, 40(7), 827–834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
- Awadalla, P., Gauthier, J., Myers, R. A., Casals, F., Hamdan, F. F., Griffing, A. R., Côté, M., Henrion E., Spiegelman, D., Tarabeux, J., Piton, A., Yang,

- Y., Boyko, A., Bustamante, C., Xiong, L., Rapoport, J. L., Addington, A. M., DeLisi, J. L., Krebs, M. O., Joobler, R., Millet, B., Fombonne, E., Mottron, L., Zilversmit, M., Keebler, J., Daoud, H., Marineau, C., Roy-Gagnon, M. H., Dubé, M. P., Eyre-Walker, A., Drapeau, P., Stone, E. A., Lafrenière, R. G., & Rouleau, G. A. (2010). Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. *American Journal of Human Genetics*, *87*(3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.019>
- Bassett, A. S. & Chow, E. W. C. (1999). 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, *46*(7), 882–891. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00114-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00114-6)
- Bassett, A. S. & Chow E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Current Psychiatry Reports*, *10*(2), 148–157. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0026-1>
- Benros, M. E., Mortensen, P. B., & Eaton, W. W. (2012). Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Science*, *1262*(1), 56–66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06638.x>
- Cardno, A. G. & Gottesman, I. I. (2002). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, *97*(1), pp. 12–17. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U)
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Bin-Chia Wu, D., Kotirum, S., Chiou, C-F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, *2016*, *12*, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Clifton, N. E., Hannon, E., Harwood, J. C., Di Florio, A., Thomas, K. L., Holmans, P. A., Walters J. T. R., O'Donovan M. C., Owen M. J., Pocklington A. J. & Hall, J. (2019). Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0405-x>
- Costain, G. & Bassett, A. S. (2012). Clinical applications of schizophrenia genetics: Genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era. *The Application of Clinical Genetics*, *5*, 1–18. <https://doi.org/10.2147/TACG.S21953>
- Craddock, N. & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not done. *British journal of psychiatry*, *196*(2), pp. 92–95. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>
- Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British journal of psychiatry*, *137*, pp. 383–386. <https://doi.org/https://doi.org/10.1192/S0007125000071919>
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., & Köster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, *56*(3), 234–240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.234>
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*, *64*, 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dickinson, D., Straub, R. E., Trampush, J. W., Gao, Y., Feng, N., Xie, B., Shin, J. H., Lim, H. K., Ursini, G., Bigos, K. L., Kolachana, B., Hashimoto, R., Takeda, M., Baum, G. L., Rujescu, D., Callicott, J. H., Hyde, T. M., Berman, K. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2014). Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals. *JAMA Psychiatry*, *71*(6), 647–656. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.157>
- Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M., Usui, C., & Tachikawa, H. (2012). Paradox of schizophrenia genetics: Is a paradigm shift occurring? *Behavioral and Brain functions*, *8*(1):28. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-28>
- Ey, H., Bernard, P., & Brisset, C. (2010). *Manuel de Psychiatrie*. Masson.
- Falconer, D. S. (1965). The inheritance of liability to certain disease, estimated from the incidence among relatives, *Annals of Human Genetics*, *29* (1), 51–76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x>
- Fleischhacker, W. W., Arango, C., Arteel, P., Barnes, T. R., Carpenter, W., Duckworth, K., Galderisi, S., Halpern, L., Knapp, M., Marder, S., R., Moller, M., Sartorius, N., & Woodruff, P. (2014). Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(3), 165–194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu006>
- Foussias, G. & Remington, G. (2010) Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(2), 359–369. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094>
- Franzek, E. & Beckmann, H. (1998). Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *American Journal of Psychiatry*, *155* (1), pp. 76–83. DOI: 10.1176/ajp.155.1.76
- Fuller Torrey, E. & Yolken, R. H. (2010). Psychiatric genocide: Nazi attempts to eradicate schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 26–32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp097>
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. (2011). After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder, *American Journal of Psychiatry*, *168*(3), 253–256. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajp/kp111>

- org/10.1176/appi.ajp.2010.10091340
- Girard, S. L., Xiong, L., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2011). Where are the missing pieces of the schizophrenia genetics puzzle? *Current Opinion in Genetics & Development*, 21(3), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.001>
- Gordon, E., Liddell, B. J., Brown, K. J., Bryant, R., Clark, C. R., Das, P., Dobson-Stone, C., Falconer, E., Felmingham, K., Flynn, G., Gatt, J. M., Harris, A., Hermens, D. F., Hopkinson, P. J., Kemp, A. H., Kuan, S. A., Lazzaro, I., Moyle, J., Paul, R. H., Rennie, C. J., Schofield, P., Whitford, T., & Williams, L. M. (2007). Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders, *Journal of Integrative Neuroscience*, 6(1), 1–34. <https://doi.org/10.1142/S0219635207001465>
- Guella, I., Sequeira, A., Rollins, B., Morgan L., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Bunney, W. E., Delisi, L. E., Byerley, W., & Vawter, M. P. (2014). Evidence of allelic imbalance in the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A in human dorsolateral prefrontal cortex. *Schizophrenia Research*, 152(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.021>
- Hagemeyer, N., Goebels, S., Pariol, S., Kästner, A., Hofer, S., Begemann, M., Gerwig, U. C., Boretius, S., Wieser, G. L., Ronnenberg, A., Gurvich, A., Heckers, S. H., Frahm, J., Nave, K. A., & Ehrenreich, H. (2012). A myelin gene causative of a catatonia-depression syndrome upon aging. *EMBO Molecular Medicine*, 4(6), 528–539. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200230>
- Harrison, P. J. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 85–96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Green M. F., Gold J. M., & Schoenbaum M. (2012). Diagnosis of schizophrenia: Consistency across information sources and stability of the condition, *Schizophrenia Research*, 140(1-3), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.026>
- Hess, J. L. & Glatt, S. J. (2014). How might ZNF804A variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *American Journal of Medical Genetics, part B. Neuropsychiatric Genetics*, 165B(1), pp.28–40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32207>
- Hill, M. J. & Bray, N. J. (2011). Allelic differences in nuclear protein binding at a genome-wide significant risk variant for schizophrenia in ZNF804A. *Molecular Psychiatry*, 16(8), 787–789. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.21>
- Huo, Y., Li, S., Liu, J., Li, X., & Luo, X-J. (2019). Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk. *Nature Communications*. 10. 670. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08666-4>
- Johnson, E. C., Border, R., Melroy-Greif, W. E., de Leeuw, C., Ehringer, M. A., & Keller, M. C. (2017). No evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than non-candidate genes. *Biological Psychiatry*. 82(10), 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.033>
- Kasckov, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 25(2), 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>
- Keller, M. C. & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences*, 29(4), 385–404. <https://doi.org/10.1017/S0140525X06009095>
- Kendler, K. S. (2015). A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20, pp. 77–83. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.94>
- Levine, J. (2013). Risk loci with shared effects on major psychiatric disorders. *Lancet*, 382(9889), p. 307. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61632-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61632-3)
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Loh, P-R., Bhatia, G., Gusev, A., Finucane, H. K., Bulik-Sullivan, B. K., Pollack, S. J.; Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics Consortium, de Candia, T. R., Lee, S. H., Wray, N. R., Kendler, K. S., O'Donovan, M. C., Neale, B. M., Patterson, N., & Price, A. L. (2015). Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nature Genetics*, 47(12), pp.1385–1392. <https://doi.org/10.1038/ng.3431>
- Ma, C., Gu, C., Huo, Y., Li, X., & Luo, X-J. (2018) The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8, 67. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0114-x>
- McClellan, J. M., Susser, E., & King, M. C. (2007). Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 190, 194–199. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025585>
- Messias, E., Chen, C-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinic in North America*, 30, 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Mirnic, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A., Levitt, P. (2001). Analysis of complex brain disorders with

- gene expression microarrays: Schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosciences*, 24, pp. 479–486. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01862-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01862-2)
- Need, A. C. & Goldstein, D. B. (2009). Next generation disparities in human genomics: Concerns and remedies. *Trends in Genetics*, 25(11), 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.09.012>
- Pakhomova, S. A., Korovaitseva, G. I., Monchakovskaya, M. Yu., Vilyanov, V. B., Frolova, L. P., Kasparov, S. V., Kolesnichenko, E. V., & Golimbet, V. E. (2011). Molecular genetic studies of early-onset schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 41(5), 532–535. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9450-5>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. TR., Farh, K.-H., Holmans, P. A, ... & O'Donovan Michael C. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium). (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Smith, C. L., Bolton, A., & Nguyen, G. (2010). Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. *Current Genomics*, 11(6), 447–469. <https://doi.org/10.2174/138920210793176001>
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr103>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Thibaut, F. (2006). Schizophrenia: An example of complex genetic disease. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 194–197. <https://doi.org/10.1080/15622970600994313>
- Tsai, S.-J. (2018) Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>
- Uher, R. & Zwicker, A. (2017). Этиология в психиатрии: обзор вопросов полигенных и средовых факторов в развитии психических расстройств. *World Psychiatry*, 16(2), 121–129. Retrieved from <http://psychiatr.ru/magazine/wpa/91/1228>
- Valencia, M., Fresan, A., Barak, Y., Juárez F., Escamilla R., & Saracco R. (2015). Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2339–2348. <https://doi.org/10.2147/NDT.S87335>
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M. C., & Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539–543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Wray, N. R. & Gottesman, I. I. (2012). Using summary data from the Danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, 3(118), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00118>
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J. L., Boone, B., Woodruff, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2012). De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature Genetics*, 44(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Xu, B., Roos, J. L., Dexheimer, P., Boone, B., Plummer, B., Levy, S., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2011). Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nature Genetics*, 43(9), 864–868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>
- Zhai, J., Yu, Q., Chen, M., Gao, Y., Zhang, Q., Li, J., Wang, K., Ji, F., Su, Z., Li, W., Li, X., & Qiao, J. (2013). Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(8), 1617–1623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726978/pdf/ijcep0006-1617.pdf>

Problems of Genetic Prerequisites of Schizophrenia - Data of Molecular Genetic Researches

Aleksandr M. Reznik

*Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: a.m.reznik1969@gmail.com*

Georgy P. Kostyuk

*Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N.A. Alexseev
of Department of Healthcare of Moscow
2, Zagorodnoe shosse, Moscow, 115191, Russian Federation
Moscow University of Food Production
11 Volokolamskoe highway, Moscow, 125080, Russian Federation
E-mail: kgr@yandex.ru*

Anna Y. Morozova

*National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbskiy
23, Kropotkinsky pereulok, Moscow, 119034, Russian Federation
E-mail: hakurate77@gmail.com*

Natalia V. Zakharova

*Psychiatric Clinical Hospital № 1 named after N.A. Alexseev
of Department of Healthcare of Moscow
2, Zagorodnoe shosse, Moscow, 115191, Russian Federation
E-mail: nataliza80@gmail.com*

Article contains the review of a number of molecular genetic researches of schizophrenia of the last years in which some problems of her genetic prerequisites are tracked. In article theories of constancy of schizophrenia are presented to populations. Main types of genetic deviations which are associated with the diagnosis of schizophrenia are described. In work the difficulties of interpretation of results which have arisen in the course of researches are lit, the lack of knowledge of mechanisms of an expression of the genes associated with schizophrenia, need of joint studying of genomic variations and the related neurophysiological mechanisms, search of associations with private phenotypical manifestations (psychopathological symptoms and syndromes) and their combinations is noted. It is noted that the search for gene-phenotypic associations is still carried out without taking into account the clinical and psychopathological variability of schizophrenia and related disorders. The prospects of studying the genetic variants associated with frequent phenotypic manifestations (psychopathological symptoms, syndromes and types of clinical course), as well as a variety of clinical pictures of psychoses, which, as a rule, are a reflection of the general etiology and pathogenetic consequences of these disorders, are substantiated.

Keywords: schizophrenia; genetic prerequisites; psychopathological symptoms; molecular genetic researches

References

- Alfimova, M. V., Golimbet, V. E., Korovaitseva, G. I., Lezheiko, T. V., Abramova, L. I., Aksenova, E. V., & Bolgov, M. I. (2014). Effect of 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter (SLC6A4) on the recognition of mimicry emotions in schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry after Korsakov], 1,42-48. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-korsakova/2014/1/031997-7298201417>
- Ivanov, M.V. & Neznanov, N.G. (2008). *Negativnye i kognitivnye rasstrojstva pri endogennyh psihozah: diagnostika, klinika, terapiya* [Negative and

- cognitive disorders in endogenous psychoses: diagnostics, clinic, therapy]. Izdatel'stvo NIPNI im. V.M. Bekhtereva.
- Nuten, M. M., Cikhon, S., Shmael, K., & Ritshel, M. (2013). *Genetika shizofrenii i bipolyarnogo rasstrojstva* [Genetics of schizophrenia and bipolar disorder]. In M.R. Speicher S.E. Antanarakis and A.G. Motulsky (Ed.), *Human genetics according to Vogel and Motulsky. Problems and Approaches*, (4th edition, pp. 828–845).
- Kolesnichenko, E. V., Baryl'nik, Yu. B., & Golymbet, V. E. (2015). The effect of the BDNF gene on the phenotypic expression of paranoid schizophrenia. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya* [Social and Clinical Psychiatry], 25(2), 45–49. <https://psychiatr.ru/magazine/scp/65/853>
- Pakhomova, S. A., Korovaitseva, G. I., Monchakovskaya, M. Yu., Villanov, V. B., Frolova, L. P., Kasparov, S. V., Kolesnichenko, E. V., & Golimbet, V. E. (2010). Molecular genetic study of schizophrenia with an early onset. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry after Korsakov], 110(2), 66–69. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010212>
- Tiganov, A. S., Yurov, Yu. B., Vorsanova, S. B., & Yurov I. Yu. (2012). Brain genome instability: etiology, pathogenesis, and new biological markers of mental illness. *Vestnik RAMN* [Bulletin of RAMS], 9, 45–53. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i9.406>
- Chistovich, A. S. (2007). *Psichiatricheskie etyudy*. [Psychiatric studies]. Aletheia
- Talbott, J. A. (2001). *Uroki otnositel'no hronicheskii psichicheskii bol'nyh, izvlechenyye nachinaya s 1955* [Lessons from chronically mentally ill patients, learned since 1955] In Ensill, R.J., Holliday, S., Higenbottam, J. (Ed.) *Schizophrenia. The study of the spectrum of psychoses*. Medicine.
- Yurov, I. Yu., Vorsanova, S. G., & Yurov, Yu. B. (2014). *Genomnye i hromosomnye bolezni central'noj nervnoj sistemy: molekulyarnye i citogeneticheskie aspekty* [Genomic and chromosomal diseases of the central nervous system: molecular and cytogenetic aspects]. Medpraktika-M
- Abbs, B., Achalia, R. M., Adelufosi, A. O., Aktener, A. Y., Beveridge, N. J., Bhakta, S. G., Blackman, R. K., Bora, E., Byun, M. S., Cabanis, M., Carrion, R., Castellani, C. A., Chow, T. J., Dmitrzak-Weglaz, M., Gayer-Anderson, C., Gomes, F. V., Haut, K., Hori, H., Kantrowitz, J. T., Kishimoto, T., Lee, F. H., Lin, A., Palaniyappan, L., Quan, M., Rubio, M. D., Ruiz de Azúa, S., Sahoo, S., Strauss, G. P., Szczepankiewicz, A., Thompson, A.D., Trotta, A., Tully, L. M., Uchida, H., Velthorst, E., Young, J. W., O'Shea, A., & Delisi, L. E. (2012). The 3rd schizophrenia international research society conference, 14–18 April 2012, Florence, Italy: Summaries of oral sessions. *Schizophrenia Research*, 141(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.024>
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database, *Nature Genetics*, 40(7), 827–834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
- Awadalla, P., Gauthier, J., Myers, R. A., Casals, F., Hamdan, F. F., Griffing, A. R., Côté, M., Henrion E., Spiegelman, D., Tarabeux, J., Piton, A., Yang, Y., Boyko, A., Bustamante, C., Xiong, L., Rapoport, J. L., Addington, A. M., DeLisi, J. L., Krebs, M. O., Joobor, R., Millet, B., Fombonne, E., Mottron, L., Zilvermit, M., Keebler, J., Daoud, H., Marineau, C., Roy-Gagnon, M. H., Dubé, M. P., Eyre-Walker, A., Drapeau, P., Stone, E. A., Lafrenière, R. G., & Rouleau, G. A. (2010). Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. *American Journal of Human Genetics*, 87(3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.07.019>
- Bassett, A. S. & Chow, E. W. C. (1999). 22q11 Deletion Syndrome: A Genetic Subtype of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 46(7), 882–891. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00114-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00114-6)
- Bassett, A. S. & Chow E. W. C. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 10(2), 148–157. <https://doi.org/10.1007/s11920-008-0026-1>
- Benros, M. E., Mortensen, P. B., & Eaton, W. W. (2012). Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Science*, 1262(1), 56–66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06638.x>
- Cardno, A. G. & Gottesman, I. I. (2002). Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), pp. 12–17. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(200021\)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(200021)97:1<12::AID-AJMG3>3.0.CO;2-U)
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Bin-Chia Wu, D., Kotirum, S., Chiou, C-F., & Chaiyakunapruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease Treatment*, 2016, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Clifton, N. E., Hannon, E., Harwood, J. C., Di Florio, A., Thomas, K. L., Holmans, P. A., Walters J. T. R., O'Donovan M. C., Owen M. J., Pocklington A. J. & Hall, J. (2019). Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0405-x>
- Costain, G. & Bassett, A. S. (2012). Clinical applications

- of schizophrenia genetics: Genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era. *The Application of Clinical Genetics*, 5, 1–18. <https://doi.org/10.2147/TACG.S21953>
- Craddock, N. & Owen, M. J. (2010). The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not done. *British journal of psychiatry*, 196(2), pp. 92–95. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.073429>
- Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British journal of psychiatry*, 137, pp. 383–386. <https://doi.org/https://doi.org/10.1192/S0007125000071919>
- Dalman, C., Allebeck, P., Cullberg, J., Grunewald, C., & Köster, M. (1999). Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 56(3), 234–240. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.3.234>
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*, 64, 532–542. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532>
- Dickinson, D., Straub, R. E., Trampush, J. W., Gao, Y., Feng, N., Xie, B., Shin, J. H., Lim, H. K., Ursini, G., Bigos, K. L., Kolachana, B., Hashimoto, R., Takeda, M., Baum, G. L., Rujescu, D., Callicott, J. H., Hyde, T. M., Berman, K. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2014). Differential effects of common variants in SCN2A on general cognitive ability, brain physiology, and messenger RNA expression in schizophrenia cases and control individuals. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 647–656. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.157>
- Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M., Usui, C., & Tachikawa, H. (2012). Paradox of schizophrenia genetics: Is a paradigm shift occurring? *Behavioral and Brain functions*, 8(1):28. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-28>
- Ey, H., Bernard, P., & Brisset, C. (2010). *Manuel de Psychiatrie*. Masson.
- Falconer, D. S. (1965). The inheritance of liability to certain disease, estimated from the incidence among relatives, *Annals of Human Genetics*, 29 (1), 51–76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x>
- Fleischhacker, W. W., Arango, C., Arteel, P., Barnes, T. R., Carpenter, W., Duckworth, K., Galderisi, S., Halpern, L., Knapp, M., Marder, S., R., Moller, M., Sartorius, N., & Woodruff, P. (2014). Schizophrenia – time to commit to policy change. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 165–194. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu006>
- Foussias, G. & Remington, G. (2010) Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359–369. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn094>
- Franzek, E. & Beckmann, H. (1998). Different genetic background of schizophrenia spectrum psychoses: a twin study. *American Journal of Psychiatry*, 155 (1), pp. 76–83. DOI: 10.1176/ajp.155.1.76
- Fuller Torrey, E. & Yolken, R. H. (2010). Psychiatric genocide: Nazi attempts to eradicate schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 26–32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp097>
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. (2011). After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder, *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 253–256. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10091340>
- Girard, S. L., Xiong, L., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2011). Where are the missing pieces of the schizophrenia genetics puzzle? *Current Opinion in Genetics & Development*, 21(3), 310–316. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.001>
- Gordon, E., Liddell, B. J., Brown, K. J., Bryant, R., Clark, C. R., Das, P., Dobson-Stone, C., Falconer, E., Felmingham, K., Flynn, G., Gatt, J. M., Harris, A., Hermens, D. F., Hopkinson, P. J., Kemp, A. H., Kuan, S. A., Lazzaro, I., Moyle, J., Paul, R. H., Rennie, C. J., Schofield, P., Whitford, T., & Williams, L. M. (2007). Integrating objective gene-brain-behavior markers of psychiatric disorders, *Journal of Integrative Neuroscience*, 6(1), 1–34. <https://doi.org/10.1142/S0219635207001465>
- Guella, I., Sequeira, A., Rollins, B., Morgan L., Myers, R. M., Watson, S. J., Akil, H., Bunney, W. E., Delisi, L. E., Byerley, W., & Vawter, M. P. (2014). Evidence of allelic imbalance in the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A in human dorsolateral prefrontal cortex. *Schizophrenia Research*, 152(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.021>
- Hagemeyer, N., Goebbels, S., Pariol, S., Kästner, A., Hofer, S., Begemann, M., Gerwig, U. C., Boretius, S., Wieser, G. L., Ronnenberg, A., Gurvich, A., Heckers, S. H., Frahm, J., Nave, K. A., & Ehrenreich, H. (2012). A myelin gene causative of a catatonia-depression syndrome upon aging. *EMBO Molecular Medicine*, 4(6), 528–539. <https://doi.org/10.1002/emmm.201200230>
- Harrison, P. J. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology*, 29(2), 85–96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Harvey, P. D., Heaton, R. K., Carpenter, W. T., Green M. F., Gold J. M., & Schoenbaum M. (2012). Diagnosis of schizophrenia: Consistency across information sources and stability of the condition, *Schizophrenia Research*, 140(1-3), 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.026>
- Hess, J. L. & Glatt, S. J. (2014). How might ZNF804A

- variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *American Journal of Medical Genetics, part B. Neuropsychiatric Genetics*, 165B(1), pp.28–40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32207>
- Hill, M. J. & Bray, N. J. (2011). Allelic differences in nuclear protein binding at a genome-wide significant risk variant for schizophrenia in ZNF804A. *Molecular Psychiatry*, 16(8), 787–789. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.21>
- Huo, Y., Li, S., Liu, J., Li, X., & Luo, X-J. (2019). Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk. *Nature Communications*. 10. 670. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08666-4>
- Johnson, E. C., Border, R., Melroy-Greif, W. E., de Leeuw, C., Ehringer, M. A., & Keller, M. C. (2017) No evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than non-candidate genes. *Biological Psychiatry*. 82(10), 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.033>
- Kasckov, J., Felmet, K., & Zisook, S. (2011). Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*, 25(2), 129–143. <https://doi.org/10.2165/11586450-000000000-00000>
- Keller, M. C. & Miller, G. (2006). Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behavioral and Brain Sciences*, 29(4), 385–404. <https://doi.org/10.1017/S0140525X06009095>
- Kendler, K. S. (2015). A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 20, pp. 77–83. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.94>
- Levine, J. (2013). Risk loci with shared effects on major psychiatric disorders. *Lancet*, 382(9889), p. 307, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61632-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61632-3)
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234–239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Loh, P-R., Bhatia, G., Gusev, A., Finucane, H. K., Bulik-Sullivan, B. K., Pollack, S. J.; Schizophrenia Working Group of Psychiatric Genomics Consortium, de Candia, T. R., Lee, S. H., Wray, N. R., Kendler, K. S., O'Donovan, M. C., Neale, B. M., Patterson, N., & Price, A. L. (2015). Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nature Genetics*, 47(12), pp.1385–1392. <https://doi.org/10.1038/ng.3431>
- Ma, C., Gu, C., Huo, Y., Li, X., & Luo, X-J. (2018) The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 8, 67. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0114-x>
- McClellan, J. M., Susser, E., & King, M. C. (2007). Schizophrenia: A common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 190, 194–199. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025585>
- Messias, E., Chen, C-Y., & Eaton, W. W. (2007). Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinic in North America*, 30, 323–338. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007>
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A., Levitt, P. (2001). Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: Schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosciences*, 24, pp. 479–486. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01862-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01862-2)
- Need, A. C. & Goldstein, D. B. (2009). Next generation disparities in human genomics: Concerns and remedies. *Trends in Genetics*, 25(11), 489–494. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.09.012>
- Pakhomova, S.A., Korovaitseva, G.I., Monchakovskaya, M. Yu., Vilyanov, V. B., Frolova, L. P., Kasparov, S. V., Kolesnichenko, E. V., & Golimbet, V. E. (2011). Molecular genetic studies of early-onset schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 41(5), 532–535. <https://doi.org/10.1007/s11055-011-9450-5>
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. TR., Farh, K.-H., Holmans, P. A, ... & O'Donovan Michael C. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium). (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
- Smith, C.L., Bolton, A., & Nguyen, G. (2010). Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism. *Current Genomics*, 11(6), 447–469. <https://doi.org/10.2174/138920210793176001>
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(5), 913–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr103>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of*

- General Psychiatry*, 60(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Thibaut, F. (2006). Schizophrenia: An example of complex genetic disease. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 7, 194–197. <https://doi.org/10.1080/15622970600994313>
- Tsai, S-J. (2018) Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>
- Uher, R. & Zwickler, A. (2017). Этиология в психиатрии: обзор вопросов полигенных и средовых факторов в развитии психических расстройств. *World Psychiatry*, 16(2), 121-129. Retrieved from <http://psychiatr.ru/magazine/wpa/91/1228>
- Valencia, M., Fresan, A., Barak, Y., Juárez F., Escamilla R., & Saracco R. (2015). Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross-sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning, and clinical outcome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2339–2348. <https://doi.org/10.2147/NDT.S87335>
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., Nord, A. S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S. M., Rippey, C. F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R. L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E. E., Meltzer, P. S., Nelson, S. F., Singleton, A. B., Lee, M. K., Rapoport, J. L., King, M. C., & Sebat, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320(5875), 539–543. <https://doi.org/10.1126/science.1155174>
- Wray, N. R. & Gottesman, I. I. (2012). Using summary data from the Danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, 3(118), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00118>
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J.L., Boone, B., Woodrick, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J.A., & Karayiorgou, M. (2012). De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nature Genetics*, 44(12), 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Xu, B., Roos, J. L., Dexheimer, P., Boone, B., Plummer, B., Levy, S., Gogos, J.A., & Karayiorgou, M. (2011). Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nature Genetics*, 43(9), 864–868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>
- Zhai, J., Yu, Q., Chen, M., Gao, Y., Zhang, Q., Li, J., Wang, K., Ji, F., Su, Z., Li, W., Li, X., & Qiao, J. (2013). Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 6(8), 1617–1623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726978/pdf/ijcep0006-1617.pdf>