

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ШИЗОФРЕНИИ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ КАК КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Колмакова Т.С., Григорян Н.А.

*ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Росздрава, Ростов-на-Дону
Ростов-на-Дону, Россия (344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29) narine_g69@mail.ru*

В статье обобщены литературные данные о молекулярно-генетической основе развития шизофрении и алкогольной зависимости. Генетические модели развития шизофрении и алкоголизма позволяют предположить генетические причины сочетания двух заболеваний. Коморбидность двух заболеваний может быть результатом как общих генов, так и переклестом ряда генов, вносящих свой вклад в развитие сочетанной психической патологии. Неполная пенетрантность и варьирующая экспрессивность генов при шизофрении, изменение пенетрантности генов у лиц с алкогольной зависимостью, общие элементы нарушений в обмене дофамина могут быть основой для развития сразу двух заболеваний. Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов развития ассоциаций между алкогольной зависимостью и шизофренией необходимы для внесения ясности в эту важную медицинскую, биологическую и социальную проблему.

Ключевые слова: шизофрения, алкогольная зависимость, наследственность, гены.

MOLECULAR AND GENETIC BASES OF FORMATION OF SCHIZOPHRENIA AND ALCOHOLIC DEPENDENCE AS COMORBID CONDITIONS

Kolmakova T.S., Grigoryan N.A.

*The Rostov state medical university, Rostov-on-Don
Rostov-on-Don, Russia (344718, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29) narine_g69@mail.ru*

In clause literary data on the molecular genetic basis of schizophrenia and alcohol dependency are generalized. Genetic models of development of schizophrenia and alcoholism allow to assume the genetic reasons of a combination of two diseases. Combination of two diseases can be the result of both genes and the overlapping of several genes contributing to the development of compound mental pathology. Incomplete penetrance and gene in schizophrenia pregnancy in expressiveness, modified penetration gene in people with alcohol dependency, common elements of violations in the exchange of dopamine may be the basis for the development of the two diseases. Thus, the analysis of domestic and foreign literature shows that further studies on the genetic aspects of development associations between alcohol dependence and schizophrenia are needed to clarify this important medical, biological and social problem.

Keywords: schizophrenia, alcoholic dependence, a heredity, genes.

В последнее время в психогенетике большое внимание уделяется поиску наследственных механизмов психических заболеваний наряду с изучением средовых факторов риска и коморбидных (сочетанных) заболеваний. Наряду с термином "геном" в обиход врачей вошел термин "энвиром" (от слова environment – среда) – понятие, включающее в себя средовые факторы риска в возникновении психических нарушений, куда можно отнести и коморбидные состояния. Смещение акцентов на более тщательные исследования среды и коморбидных заболеваний при изучении этиологических факторов психических заболеваний, вероятно, позволит заменить преобладающий генетикоцентризм в отноше-

нии различных психических отклонений на более правильное понимание причин нарушений, основанное на признании неделимости и сложном взаимодействии наследственности и среды. В первом десятилетии XXI века в населении разных стран наблюдается рост алкоголизма, алкогольных психозов. Достаточно высокой (1,1–1,5 %) остается и распространенность шизофрении. Частота и злоупотребление алкоголем у больных шизофренией составляет около 45 % [3]. По результатам исследований частота алкогольных психозов у больных шизофренией колеблется от 10,0 до 34 % [2]. Важность изучения связи двух заболеваний имеет кроме социальных, еще и определенные биологические основания, поскольку, согласно современным представлениям, шизофрения и алкоголизм относятся к мультифакториальным заболеваниям, биологическую основу которых составляют генетические комплексы с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью и общие элементы нарушений в обмене дофамина [9]. Еще в 1920 в своем руководстве Е. Bleuler утверждал, что в развитии алкогольного галлюциноза важная роль принадлежит «индуцированной алкоголем» шизофренической предрасположенности. Эта точка зрения имела многих сторонников в прошлом и поддерживается рядом психиатров до сих пор [3]. Алкогольный параноид в МКБ-10 представлен в качестве самостоятельного заболевания. Сочетание алкоголизма и шизофрении исторически получило название Гретеровской шизофрении.

Целью работы явилось обобщить генетические механизмы развития шизофрении и алкогольной зависимости.

Шизофрения явилась одним из первых психических заболеваний, в изучении которого приняли участие генетики. Среди родственников, больных шизофренией, частота заболевания выше, чем в популяции. Риск заболевания повышается с увеличением степени родства: для родственников первого колена он составляет около 10 %; если оба родителя больны, риск заболевания ребенка достигает 46 %; риск заболевания для монозиготных

(МЗ) близнецов еще выше и составляет 48-50 %. Все это свидетельствует о роли наследственности в развитии шизофрении [7].

Первые близнецовые исследования шизофрении относятся к концу 20-х гг. XX века. Обобщающие работы последних лет показывают, что конкордантность МЗ близнецов по шизофрении составляет около 50 %, тогда как для дизиготных (ДЗ) близнецов она более чем в три раза ниже (около 15 %). Данные, полученные для 12 пар разлученных близнецов, показали 58 % конкордантность. Поскольку МЗ близнецы не являются полностью конкордантными, ясно, что гены не являются единственной причиной заболевания. Коэффициент наследуемости шизофрении составляет 60-70 %. Это означает, что популяционная вариативность по шизофрении на 60–70 % объясняется генетической вариативностью, остальные 30–40 % приходятся на долю сопутствующих факторов [11]. При исследовании потомков дискордантных по шизофрении МЗ и ДЗ близнецов оказалось, что риски для детей непораженных и пораженных близнецов близки по величине (17,4 % и 16,8 % соответственно), тогда как для дискордантных ДЗ близнецов риски значительно различались. Дети пораженных ДЗ близнецов болели с частотой 17,4 %, а дети непораженных имели риск заболевания всего 2,1 % [7].

Начиная с 60-х гг. и по настоящее время, ведутся исследования приемных детей, родившихся от больных шизофренией. Одно из наиболее крупных было проведено в Дании, где было изучено 5483 человека, родившихся от больных шизофренией матерей и усыновленных здоровыми родителями в период с 1923 по 1947 г. Оказалось, что заболеваемость шизофренией у них составила 32 % против 18 %, обнаруженной в контрольной группе приемных детей.

Таким образом, генетико-эпидемиологические исследования показывают, что риск заболевания шизофренией для родственников больных выше, чем в популяции. Конкордантность МЗ близнецов значительно превышает конкордантность ДЗ, а дети больных шизофренией, усыновленные здоровыми родителями, чаще болеют шизофренией, чем

усыновленные дети, не имеющие наследственной отягощенности. Все это говорит о существовании наследственного компонента болезни.

Однако до настоящего времени не имеется единой модели генетической передачи шизофрении. Шизофрения не является ни доминантным, ни рецессивным наследственным заболеванием, наследуемым по законам Менделя, поскольку большинство наблюдений не согласуются с ожидаемой встречаемостью заболевания у родственников. Предлагавшаяся некоторыми исследователями однолокусная модель наследования, которая предполагает существование латентного признака, связанного с дисфункцией префронтальных областей коры, по-видимому, также не соответствует реальным наблюдениям. На сегодняшний день большинство исследователей считают, что в основе наследования шизофрении лежит мультифакториальная полигенная пороговая модель с возможными эффектами эпистаза или взаимодействия генов, при котором активность одного гена находится под влиянием вариаций других генов [4]. В связи с этим, вариации генов, ответственных за развитие алкогольной зависимости, могут изменить активность гена, отвечающего за развитие шизофрении.

В связи с развитием молекулярных технологий анализа ДНК постоянно ведется поиск локусов, которые могут быть связаны с заболеванием. Основным методом является анализ сцепления. Результаты анализа сцепления указывают на возможную вовлеченность 1, 5, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 18 и 22 хромосом. У больных шизофренией чаще встречаются определенные полиформные варианты генов рецептора серотонина, рецептора дофамина и катехол-О-метилтрансферазы. К числу молекулярно-генетических факторов, предположительно вовлеченных в этиопатогенез заболевания, могут быть отнесены: 1. Регион 11 хромосомы 11p15.1, обнаруживший сцепление с маркером HARVEY-RAS 1; 2. Ген дофаминового рецептора DRD 2, мутантный аллель которого A2A2 увеличивает риск проявления шизофрении в 3 раза по сравнению с аллелем A1A1; 3. Ген серотонинового рецептора 5HTR 2A, мутантный аллель которого A2A2 увеличивает риск проявления шизофрении

почти в 4 раза по сравнению с аллелем A1A1. Установленная корреляция генотипа A2A2 гена рецептора 5HT_{2A} с большей тяжестью негативных расстройств по сравнению с генотипом A1A1 позволяет рассматривать этот генотип как прогностический показатель, позволяющий предполагать прогрессивное течение заболевания еще до появления клинических симптомов [4].

Обобщая множество теорий по генетике шизофрении, было замечено, что генетический анализ заболевания осложнен такими проявлениями, как неполная пенетрантность, полигенность, эпистаз (взаимодействие генов). В настоящее время существуют 4 основные генетические модели шизофрении: 1) модель, предусматривающая наличие единственного (главного) гена, ответственного за возникновение заболевания; 2) олигогенная модель, согласно которой за возникновение заболевания ответственны несколько основных генов; 3) полигенная модель, в рамках которой рассматривают действие многих генов с небольшим эффектом; 4) пороговая модель, согласно которой подверженность заболеванию – это невыявленная переменная, которая нормально распределена в популяции и проявляется в виде патологии только при достижении определенного количественного значения. В соответствии с предложенными моделями применяют разные методические подходы для выявления генов предрасположения: параметрические – анализ сцепления и непараметрические – анализ ассоциаций. Согласно с 4-й моделью, алкогольная зависимость может повышать пенетрантность генов, ассоциированных с развитием шизофрении [1].

Алкогольная зависимость, как и шизофрения, также связана с наследственностью. Исследования семей, близнецов и приемных детей указывают на семейный характер алкоголизма с высоким уровнем наследуемости (50–60 % для мужчин). Наследственный характер алкоголизма заставляет искать конкретные гены, имеющие отношение к заболеванию. Среди них наиболее известным является рецессивный аллель ацетальдегид дегидрогеназы – печеночного фермента, участвующего в метаболизме алкоголя. Гомозиготные

индивиды, обладающие двумя копиями этого аллеля, после приема алкоголя испытывают неприятные симптомы (прилив крови, тошноту) и поэтому гораздо реже заболевают алкоголизмом. В Восточной Азии процент гомозиготных носителей гораздо выше, чем в европейских популяциях. Это является основной причиной меньшей распространенности алкоголизма в странах Востока по сравнению с Европой.

В 1990 г. был обнаружен ген рецептора дофамина, который, как сообщалось, имеет отношение к алкоголизму. Алкоголизм связали с гипотетическим алкогеном, аллелью дофамина 2 рецепторного гена. Полагают также, что недостаток норадреналина и избыток дофамина могут способствовать алкогольным психозам. Существуют семьи, в которых алкоголизм передается по доминантному, рецессивному типу, сцеплен с полом или возникает подобно мутации. В крови таких больных ниже уровень триптофана, предшественника серотонина [5].

В настоящее время продолжают широкомасштабные исследования наследственных причин алкоголизма, начатые ранее. В 1998 г. был заложен совместный проект, включающий 105 многопоколенных семей и 1200 семей, в которых имеется, по крайней мере, три родственника первого колена, включая пробанда с алкоголизмом. По результатам проекта опубликовано 68 статей. Для многопоколенных семей есть указания на сцепление с хромосомами 1, 4 и 7. Ведется поиск генов и для других химических зависимостей [8]. Одним из важных аспектов исследования зависимостей является изучение индивидуальных различий в реакции на психотропные средства.

Согласно современным данным, в семьях с алкоголизмом в анамнезе наблюдается одновременное сцепление области q24 хромосомы 12 и повышение активности моноаминоксидазы (МАО) [10]. Специфическими факторами предрасположенности к алкоголизму в эксперименте являются особенности метаболизма этанола. Аллель гена A1Taq1 гена D2 рецептора дофамина коррелирует с повышенным риском развития алкоголизма [6]. Генетическим маркером алкоголизма может служить наличие аллеля A1 дофаминовых D3 ре-

цепторов. Критический для развития алкоголизма локус расположен на участке размером 20 см между локусами D1S2613 и D1S1588 [11]. Аллель гена ALDH2*2 обуславливает типичную клиническую картину алкоголизма, а разную тяжесть заболевания определяет полиморфизм гена D2 рецептора дофамина. Высокая и низкая реакция на алкоголь дают в исходе 85 % чувствительности и 58,9 % специфичности в отношении предикции будущего алкоголизма [12]. Низкий уровень ответа на алкоголь картирован на хромосомах 1, 7, 15 и 21, а высокий связан с носительством аллеля LL гена серотониновых рецепторов [6]. С алкоголизмом типа 1 (поздний алкоголизм без антиобщественного поведения) коррелирует наличие аллеля низкой активности (L) фермента катехол-о-метил-трансферазы, который инактивирует дофамин [8]. К настоящему времени получены данные в пользу расположения генов предрасположенности к развитию алкоголизма у человека на хромосомах 1 и 4, 2 и 12, 7, 8 и 18 [6]. Исследованиями отечественных авторов [2] установлено, что генетическими маркерами ранней алкоголизации и развития острого алкогольного психоза у русских являются генотип G/G гена переносчика дофамина, сочетание аллелей 456-209 гена MAO A и генотипа LL локуса SLC 6A4, сочетание генотипов 480/480 G/G двух генов локуса DAT 1. Соответствующими генетическими маркерами у татар являются сочетание генотипа LS-локуса SLC6A4 с аллелями 456–239 и 488–209 гена MAO A, сочетание генотипа GG-локуса DAT1 с аллелями 488-209 гена MAO A, сочетание генотипов 440–480/AG двух локусов DAT1. Аналогично генетическими маркерами у башкир являются сочетания аллелей 456–239 гена MAO A, сочетание аллелей 456–209 гена MAO A с генотипом LS локуса SLC6A4 [2].

Несмотря на высокую частоту сведений о генетической природе шизофрении и алкогольной зависимости, сведений о генетических механизмах ассоциации двух заболеваний мало. По мнению Fu Q. et al. (2000) [9] коморбидность двух заболеваний может быть результатом как общих генов, так и перехлестом ряда генов, вносящих свой вклад в развитие сочетанной психической патологии. Неполная пенетрантность и варьирующая экс-

прессивность генов при шизофрении, изменение пенетрантности генов у лиц с алкогольной зависимостью, общие элементы нарушений в обмене дофамина могут быть основой для развития сразу двух заболеваний. Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов развития ассоциаций между алкогольной зависимостью и шизофренией необходимы для внесения ясности в эту важную медицинскую, биологическую и социальную проблему.

Список литературы

1. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. - 2003. - №3. - С.58-67.
2. Горбунова Е.В. Исследование ассоциаций ряда генов-кандидатов с острым алкогольным психозом: Автореф. дис. ... канд. мед-биол. наук. – Уфа, 2002. - 21 с.
3. Двирский А.А., Иваников Ю.В., Бабанин В.А. Алкогольные расстройства у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006.- №5. - С.34-38.
4. Орлова В.А. Клинико-генетические подходы к оценке риска проявления шизофрении в семьях. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. - М., 2000. - 42 с.
5. Тульская Т.Ю., Ерышев О.Ф., Крупицкий Е.М. Клинико-психопатологические характеристики алкогольной зависимости у больных шизофренией. -СПб: СПбНИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2011. - 17 с.
6. Bau C.H.D., Almeida S., Hutz M.H. The Taq 1 A1 allele of the dopamine D2 receptor gene and alcoholism in Brazil. Association and interaction with stress and harm avoidance on severity prediction. Am J Med Genet 2010; 96: 3: 302-6.
7. Faraone S.V., Taylor L., Tsuang M.T. The molecular genetics of schizophrenia: an emerging consensus // Expert reviews in molecular medicine. 2002. [http: www.expertreviews.org](http://www.expertreviews.org).
8. Farren C.K., Dinan T.G. Alcoholism and typology: Finding in an Irish private hospital population. // J. Stud. Alcohol. 2006; 57: 3: 249-252.
9. Fu Q., Heath A.C., Boucholz K.K. et al. Genetic covariance between major depression and alcohol and cannabis dependence vulnerability: The contribution from antisocial personality disorder: Abstr. 8th World Congress on Psychiatric Genetics, Versailles, 27-31 Aug., 2000. // Am. J. Med. Genet. 2000; 96: 4: 513.

10. Juo Sun-Hang H., Pugh E.W., Baffoe-Bonnie A. et al. Possible linkage of alcoholism, monoamine oxidase activity and P300 amplitude to markers on chromosome 12q24: Pap. Genet. Anal. Workshop 11 "Anal. Genet. And Environ, Factors Common Diseases", Arcachon, Sept. 8-10, 2008. // Genet Epidemiol. 1999; 17(Suppl 1): 193-198.
11. Mental Disorders and Genetics: Bridging the Gap Between Research and Society // U.S. Congress, Office of Technology Assesment (Washington, DC: U.S. Government Printing Office, September, 2004).
12. Plomin R. Psychopathology in the postgenomic era // Annu. Rev. Psychol. - 2003. - Vol.54. - P. 205-228.

Рецензенты:

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой генетики Федерального ГОУ ВПО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону.
Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, зав.кафедрой микробиологии и вирусологии №2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», Ростов-на-Дону.