

---

## ПРЕЗЕНТАЦИЯ НАУЧНЫХ РАБОТ PRESENTATION OF SCIENTIFIC WORKS

---

### Реферативный обзор диссертации Каргер Л. «Генетика шизофрении: возможное применение и результаты тестирования»

**Н.Б. Флорова,**

*кандидат биологических наук, сотрудник информационно-аналитического сектора  
Фундаментальной библиотеки, ГБОУ ВПО МГППУ, Москва, Россия,  
ninaflorova@yandex.ru*

На момент выхода в свет аннотируемой публикации в 2013 г ее автор — магистрант негосударственного колледжа Sarah Lawrence College (Нью-Йорк, США) по специальности «Генетика человека». В публикации освещена эмпирическая часть диссертационной работы — эксперимент, выполненный в рамках программы Human Genetics Program при поддержке гранта Special Interest Group Grant (SIG) — Prenatal SIG + Psychiatric SIG — от Национального профессионального сообщества в сфере генетической психиатрии NCGC (National Society of Genetic Counselors). Обращаясь к профессионалам этого сообщества, автор поясняет: «...я изучаю возможности клинического генетического тестирования пациентов с шизофренией в поиске драйверов такого тестирования.... Я... подготовила 20-минутный опросник, чтобы обсудить вашу текущую работу и вашу точку зрения на эту проблему, ... с тем, чтобы оценить выделенные мной позиции с точки зрения клинической перспективы». Описание эксперимента и его результатов сопровождается глубоким анализом различных аспектов проблемы генетического тестирования и лечения (психотерапевтического сопровождения) лиц с диагностированной шизофренией и лиц группы риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения, наследуемость, предрасположенность, диагностическая панель, профилактика, психосоциальный аспект, риски.

#### Для цитаты:

Флорова Н.Б. Реферативный обзор диссертации Лизы Каргер «Генетика шизофрении: возможное применение и результаты тестирования» [Электронный ресурс] // Современная зарубежная психология. 2015. Т. 4, № 1. С. 109—122. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2015/n1/76179.shtml> (дата обращения: дд.мм.гггг).

#### For citation:

Florova N.B. Brief review of dissertation The Genetics of Schizophrenia: Possible Uses and Outcomes of Testing by Lisa Karger [Elektronnyi resurs]. *Journal of Modern Foreign Psychology*, 2014, vol. 4, no. 1. pp. 109—122. Available at: <http://psyjournals.ru/en/jmfp/2015/n1/76189.shtml> (Accessed: dd.mm.yyyy). (In Russ., Abstr. in Engl.).

### Актуальность публикации

Сложность клинических проявлений шизофрении, ее отягощающее воздействие на социум, распространенность, психосоциальные аспекты, с одной стороны, и огромные технологические прорывы в диагностировании повреждений генома, с другой стороны, побудили автора разработать и вынести на обсуждение генетическое тестирование: во-первых, как технологию, расширяющую и дополняющую диагностическую панель шизофрении и, во-вторых, как профилактическое (прогнозное) мероприятие, ориентированное в конечном итоге на охрану репродуктивного здоровья нации.

Для читателей нашего журнала могут быть полезны фрагменты, посвященные психосоциальному аспекту проблемы тестирования, защитным ресурсам и стратегиям семьи в ситуациях выявленного высокого риска нарушений генома у члена семьи, а также аналогии подходов к мониторингу лиц с рисками аутистических расстройств и шизофрении.

### Структура работы

Публикация (52 стр.) включает 5 разделов, 92 библиографических источника, 8 приложений, в том числе авторский опросник, представленный в табл. 1.

Таблица 1

Полуструктурированный опросник Лизы Каргер для специалистов

| Раздел  | Вопросы   |
|---|---|
| Текущая практика                                      | 1. Кто ваши пациенты с психиатрическими заболеваниями? Аффективные индивиды? Члены семьи (кровные родственники)? Спужги? Приемные родители? Другие?<br>2. Спрашивают ли вас аффективные индивиды о тестировании или требуют его? А члены семьи? Другие типы пациентов?<br>3. Что вы говорите пациентам о знании генетики шизофрении/генов? Ищете ли модель сосуда с рисками the jar model или специфические генетические аллитерации (CNVs, del 22q)?<br>4. Что вы говорите им о генетическом тестировании?<br>5. Участвуете ли вы сами в генетическом тестировании как исследователь? Если да, то как вы строите работу? Информирете ли вы их о результатах? |
| Драйверы тестирования на психиатрические расстройства | 6. Считаете ли вы, что генетическое тестирование могло бы использоваться для оценки риска в отношении развития шизофрении (как предикативное)?<br>А. Могло бы генетическое тестирование применяться для этой цели уже сейчас? Почему да/ нет?<br>В. Есть ли точка, в которой генетическое тестирование могло бы применяться к пациентам с шизофренией по этой причине? Что было бы необходимо для этого?<br>С. Каковы были бы польза, риски, ограничения такого тестирования (в практике)?  |

| Раздел   | Вопросы   |
|--|---|
|  | <p>D. Считаете ли вы, что при условиях появления такого тестирования оно бы действительно появилось? Как оно дополнило бы ELSI (ethical, legal and social implications)?</p> <p>7. Считаете ли вы, что генетическое тестирование могло бы использоваться для подтверждения диагнозов шизофрении? Подпункты a, b, c, d, — те же вопросы, что в п. 6.</p> <p>8. Считаете ли вы, что генетическое тестирование на шизофрению могло бы использоваться пренатально (с целью репродуктивного планирования)? Подпункты a, b, c, d, — те же вопросы, что в п. 6.</p> <p>9. Если тест действительно выявляет генетический симптом шизофрении у потенциального носителя, какое воздействие этот факт может оказать, по вашему мнению, на: а) родителей? б) родных братьев и сестер (сублингов)? с) других родственников?</p> <p>10. Если тест действительно выявляет генетический симптом шизофрении у потенциального носителя, какое воздействие этот факт может оказать, по вашему мнению, на: него/нее? (a, b повысит/снизит стигматизацию? c, d повысит/снизит дискриминацию?).</p> <p>11. Считаете ли вы, что возможно экспресс-тестирование на психиатрические расстройства (one-day test for psychiatric disorders)? Если да, то что для этого требуется? Если нет, то почему?</p> |
| <p>DTC — тестирование (генетический тест Direct to Consumer)</p> | <p>12. Что вы знаете о шизофрении?</p> <p>13. Обращаются ли пациенты с просьбой о DTC? Если да, что вы отвечаете?</p> <p>14. Что вы думаете о валидности соответствующих методик (модель ACCE)</p> <p>15. Что вы думаете о разъяснительной работе с пациентами по результатам тестирования, ориентированной на понимание проблемы?</p> <p>16. Влияет ли/и должна ли влиять валидность DTC тестирования на ваше мнение о том, должны ли результаты тестирования быть доступными для пациентов?</p>   |
| <p>CNV (Copy Number Variants) в педиатрии и аутизм</p>           | <p>17. В педиатрической практике, если у ребенка микрочипирование (microarray) может указать на заболевание психической сферы, при каких обстоятельствах и на каких основаниях вы считаете возможным обсуждать выявленную симптоматику с семьей? — сразу по диагностированию или при наличии сопутствующих факторов (предварительный тест, возраст риска, первый эпизод)? — с другими педиатрами или специалистами-психиатрами по данным семейного анамнеза? — со специалистами другого профиля?</p> <p>18. Какой именно тест с помощью технологии Microarray мог бы быть использован на тестирование шизофрении в будущем?</p>   |

Во вводном разделе автор пишет: «...в общепринятом представлении шизофрения рассматривается как сложно-структурированное расстройство ментальной сферы, куда входят психозы, дезорганизация мышления и речи, негативная симптоматика, социальные дисфункции. Принято считать, что внутри этого структурного расстройства, работающего по принципу многофакторной модели, наследуются 65—80% его признаков, что эмпирически подтверждено на уровне семьи и близнецовых пар [1].

Результат работы автор видит в следующем: «... В результате проведенного опроса специалистов сложились две их исследовательские позиции относительно генетической составляющей данного психического расстройства. Первая «...носит общий характер и ориентирована на научную сторону проблемы — поиск вариантов с малым эффектом; разработку технологий поиска локусов в геномах, своего рода «точках риска», хотя такие данные труднопроизводимы и на данный момент времени недостаточно достоверны. Вторая постулирует существование специфичных микромутаций, таких как вариативное (множественное и единичное) нуклеотидное копирование, сопряженное со значительным риском формирования личностных расстройств, как это показано, например, для микроделиционного синдрома 22q11.2».

Автор полагает, что в дальнейшем с помощью генетического тестирования можно будет подтверждать диагнозы, прогнозировать повышенный риск или тестировать пренатальный риск расстройств: «...на фоне широкого диапазо-

на мнений относительно преимуществ, рисков, этических и психосоциальных составляющих генетического тестирования медико-генетическое сообщество более остальных подготовлено к тому, чтобы начать активно развивать это направление и продолжить создание инфраструктуры тестирования пациентов.

**В разделе 1 «Введение в проблему»** изложена динамика развития представлений о шизофрении.

Национальный Институт Психического Здоровья (National Institute of Mental Health) считает шизофрению психотико-психологическим состоянием, которому подвержено около 1% популяции. Типичный возраст страдающих этим заболеванием 18—25 лет у лиц мужского пола и 25—35 лет — у женщин — т. е. заболевают молодые мужчины и женщины среднего возраста, — хотя встречаются случаи заболеваемости детей, лиц от 45 до 60 лет. Чаше заболевают мужчины с множественной негативной симптоматикой, у них хуже краткосрочный прогноз в отношении длительности госпитализации, тяжести течения, промежутков ремиссии, реакции на лекарственные препараты, количества повторных курсов госпитализации, общего соматического состояния. Гендерные расхождения, по данным Американской Ассоциации Психологов (APA, 2000) сглаживаются ближе к возрасту пост-менопаузы.

Действующие диагностические критерии шизофрении, по классификации APA автор разделяет на условно-позитивные и условно-негативные, принимая во

внимание множественность патофизиологической природы и провоцирующих факторов. Подчеркиваются деструктивные личностные особенности поведения таких больных: «...дезорганизованное поведение может принимать либо формы грубой дезорганизации в диапазоне от нескромных глупостей вплоть до трудностей с самообслуживанием и непредсказуемой ажитацией, либо формы кататонии со снижением реактивности на внешние раздражители, заторможенностью, сопротивлением перемещению, ригидностью, либо несвойственные данному конкретному больному формы передвижения или поз. Негативные симптомы — утрата навыков нормальной жизнедеятельности, за счет снижения выраженности эмоций (аффективного уплощения), беглости речи (алогия), целенаправленности поведения (безволие)».

Рассматривая проблему дисфункций при шизофрении, автор пишет: «... с началом развития шизофрении пациенты могут отдаляться от своих друзей и семьи или хуже обучаться. Этот аспект заболевания не может быть непосредственным результатом какого-то одного разрушающего воздействия и часто наблюдается во множественном проявлении. В этой категории наиболее тяжелым и широко распространенным последствием является снижение профессиональной деятельности. Оно составляет значимый компонент финансовой нагрузки на общество, связанной с шизофренией, рассчитанный по потере потенциальных лет здоровой жизни (DALYs)».

Эти позиции автор использует для аргументации актуальности научной раз-

работки новых диагностических критериев заболевания.

Перечисляя имеющиеся в арсенале специалистов диагностические критерии, автор приходит к обобщению: «...У пациентов с диагнозом шизофрении часто присутствуют в качестве сопутствующих многие другие поведенческие и неврологические показатели, по своей сути не относящиеся к диагнозу шизофрении. Например, пациенты могут переживать депрессию, сомнологические или тревожные расстройства. Из неврологических явлений могут отмечаться повышение объема латеральной вентрикулярной системы, снижение объема белого и серого вещества, относительное снижение кровотока во фронтальной зоне мозга, снижение когнитивных функций, снижение сенсорной перцепции.

По данным APA (2000), пациентам с шизофренией могут быть свойственны также дисморфические явления — высокая степень арочности нёба, гипер- или гипотелоризм, аномалии органов слуха. Поскольку диагностические критерии шизофрении являются качественными и в силу этого субъективными, и так как поведенческие симптомы представляют собой оценочные критерии высокой сложности, некоторые количественные, или более объективные, связанные с этим заболеванием показатели, известные как эндофенотипные, могут быть более дискретными, чем психологические, которые обычно используются в генетических исследованиях...».

Концепция эндофенотипов подробно рассматривается автором. Подчерки-

вается, что «...эндофенотипы шизофрении должны удовлетворять пяти спецификациям: быть ассоциированы с ситуацией, быть наследуемы, не должны иметь отношения к активной или остаточной фазе заболевания, должны быть связаны с семейной историей болезни и должны ярко проявляться в семейных тестах на фоне контрольных значений».

Раскрываются понятия остаточной симптоматики и продромальных симптомов, минимального периода проявления симптомов, условий диагностирования шизофреноподобного синдрома.

Рассматривается «...применимость диагноза шизофрении к индивидам с ранее выставленным диагнозом ASD (расстройств аутистического спектра), с параметрами, даже превосходящими шизофренические. Некоторые пациенты могут находиться при этом одновременно в активной фазе шизофрении с расстройствами настроения (депрессии, биполярные расстройства). Таким пациентам диагностируется шизоаффективное расстройство, со своими специфичными критериями».

**В разделе 2 «Наследование и шизофрения»** автор детально анализирует имеющиеся диагностические генетические технологии, разнося их по шести подразделам. В этом разделе привлекают внимание исследования на уровне семьи. Автор приводит доказательства разнородности имеющихся данных по наследуемости в семье, при этом разброс данных составляет до 20%. Подробно рассматривается 'the jar model' авторов Austin and Honer (2008) — модель мультифакторного наследования шизофре-

нии (рис. 1). Модель предполагает, что «...каждый человек рождается и живет с определенным набором таких факторов, которые могут быть генетически предрасположенными или пренатально-средовыми. Такие риски заполняют сосуд до определенного веса. В течение жизни один (или больше) средовой фактор может попасть в сосуд. Когда риски начинают выплескиваться за край, начинает формироваться фенотип. У кого-то при этом есть некие защитные факторы — поддержка со стороны социальных служб, которые работают как защитное кольцо на горлышке сосуда. Эти защитные воздействия повышают вес сосуда, затрудняя профилактические действия».

Крайне детально проанализирована литература по микроделяционным нарушениям генома, которые можно было бы идентифицировать с шизофренией.

Так, описаны попытки идентифицировать единичные нуклеотидные полиморфизмы Single nucleotide polymorphisms (SNPs), ассоциированные с шизофренией. В 2008 г. идентифицирован SNP 1344706 в совокупности с геном *ZNF804A* как статистически достоверное образование, ассоциируемое с шизофренией. В 2009 г., были выявлены SNP-ы в трех локусах генома, статистически соотносимые с шизофренией: 1) локус гистологической совместимости Major Histocompatibility Complex (МНС) в совокупности с 21.3-22.1; 2) локус гена нейрогранина (NRGN), с llq 24.2 и 3) локус интронного SNP с фактором транскрипции 4 (TCF4) с 18q21.2. Каждый из локусов соответствовал предельному повышению риска шизофрении.



SNP стали основой генетического тестирования в так называемых компаниях «прямого контакта с потребителем» direct-to-consumer (DTC).

Например, биотехнологическая компания «23andme» использует SNP для оценки повышения и снижения рисков шизофрении по маркеру риска 833497 в гене димеклина, связанном с функционированием головного мозга и скелетных тканей: считается, что он связан с 1,16 повышением риска в популяции населения Японии и по маркеру rs2269726 в гене GNB1L (гетерозиготность которого ассоциирована с 0,69 кратным риском расстройств у мужчин).

Показано, что сильное повышение риска шизофрении может быть следствием редких мутаций либо в форме структурных вариаций Copy Number Variants (CNV), либо в форме единичных нуклеотидных вариаций Single Nucleotide Variations (SNVs), идентифицируемых по полному секвенированию генома.

Как установлено технологией микроанализа на твердом носителе (micro array analysis), CNV все чаще встречается в случае шизофрении. Принимая во внимание снижение репродуктивной функции у таких индивидов, распространенные *de novo* мутации могут быть ответственными за резкое повышение рисков расстройства.

Так, в 2013 г. было показано, что *de novo*-CNVs присутствуют примерно в 10% случаев sporadic (единичной, проявляющейся от случая к случаю) шизофрении, и в популяции встречается в 8 раз чаще. Между тем, наследуемые CNVs встречались в этой группе только в

1,5 раза чаще. Из нескольких случаев, когда были обнаружены дисморфизмы средней выраженности, *de novo* CNVs были выявлены в 67%. Как *de novo*, так и наследуемые CNVs были обнаружены в среднем в 2,26 раза чаще у всех пациентов с шизофренией, по сравнению с популяцией в целом. Наиболее изученный CNV, имеющий отношение к шизофрении, — *deletion* в 22 q 11.2. *Deletion* в этой зоне генома был идентифицирован как случай распознанного генетического расстройства, в настоящее время известного как синдром делеции 22 q 11.2 (22 q 11.2 S), формально описанного как синдром Ди-Джорджи, или велокардиофациальный синдром. Этот синдром специалисты все больше и больше связывают с шизофренией и отмечают параллельные нарушения умственного развития и функционирования сердечно-сосудистой системы. Частота этого заболевания постоянно увеличивается. Эти состояния могут сочетаться с дисморфизмом, врожденными аномалиями сердца (включая тетраду Фалло), волчьей пастью, аплазией тимуса, эндокринными нарушениями, утратой слуха, трудностями обучения. Распространенность этой делеции — 1 случай на 4000, что скорее представляется заниженным, учитывая фенотипическую вариативность. При относительно редкой встречаемости в популяции, делеции 22 q 11.2 *deletions* встречаются примерно в 1% случаев у больных шизофренией и считаются сегодня единственной клинически доказанной мутацией, связанной с шизофренией.

Эксперименты на мышах позволили выявить механизмы, благодаря которым

делеции 22 q ll.2 провоцируют риски наведенных психозов, и выявить нейрологические свойства этого состояния, близкие к тем, что наблюдаются при шизофрении. Гипотеза «двойного поражения» ('two-hit hypothesis), охватывающая делецию 22 q ll.2 deletion и в качестве второго компонента CNV где-либо в геноме, позволила выявить вторичную ген-центрическую CNV в 27% случаев среди лиц с синдромом 22 q ll.2 делеции. Несколько реже CNV's обнаруживались в сочетании с делециями 1q 21 .1 , 3 q 29 , 15 q ll.2 , 15 q l3 .3 and 2 p l6 .3 , и дупликациями в 16 p ll.2 . Эти мутации встречались среди пациентов гораздо реже и соответствовали меньшему риску изучаемого нами психического расстройства по сравнению с делецией 22 q ll.2 D S . Например, делеция 1q 21 .1 была обнаружена в среднем у одного из 500 пациентов с шизофренией, а делеция 15q13.3 считается сегодня распространенной на уровне 6—9%.

Недавние исследования позволили идентифицировать единичные нуклеотидные вариации SNVs, ассоциированные с шизофренией. Это в первую очередь исследования по секвенированию экзома (части генома объемом примерно в 1% всего генома, мутации в котором составляют до 85% всех мутаций, связанных с заболеваниями. — *Прим. пер.*).

Посредством секвенирования экзома у диагностированного пробанда и у его недиагностированных родителей было выявлено преобладание разрушительных мутаций, соотношенное с состоянием спорадической шизофрении.

Деформации генного аппарата в пренатальном периоде ассоциированы с по-

веденческими проблемами раннего возраста и с прогнозом заболевания шизофренией в дальнейшем.

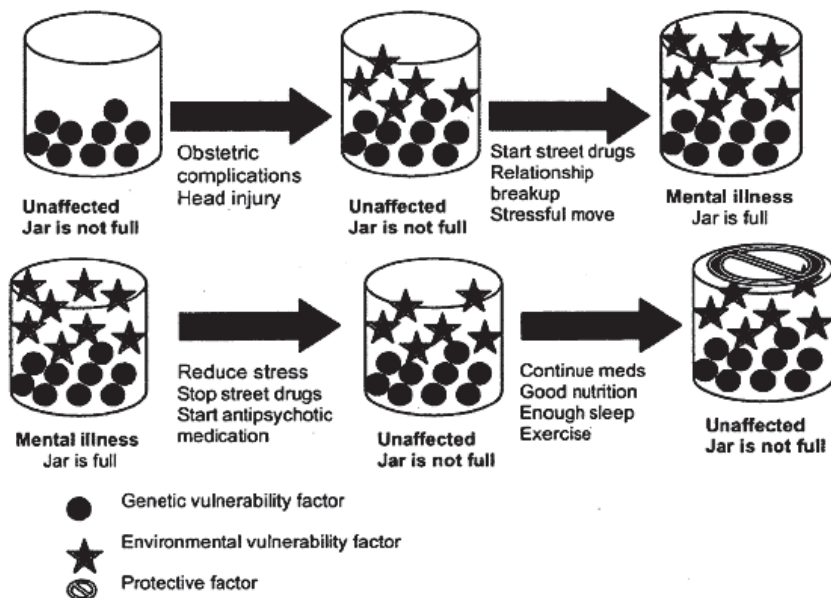
В постнатальном периоде можно отметить патологическую ориентированность генов, связанных с регуляцией взаимодействия нейронов. Повышение уровня вредоносных мутаций в популяциях также связывают с возрастом отца; это подтверждается другими исследователями, изучавшими связь возраста родителей с мутационными процессами *de novo* и шизофренией. В целом, можно считать установленным, что *de novo*-вредоносные SNVs присутствуют в 17,6% случаев спорадической шизофрении и существенно повышают риск данного расстройства. Исследование SNVs поэтому чрезвычайно актуально.

Говоря о роли средовых факторов в развитии геномных нарушений, автор отмечает: «...Таких факторов может быть множество, при этом они затрагивают и пренатальный, и постнатальный периоды жизни, в течение детства и подросткового возраста. Пренатальное воздействие может включать инфицирование матери или неправильное ее питание, а факторы постнатального риска обобщаются сегодня понятиями «акушерские осложнения» 'obstetrical complications' или «следствие гипоксии» 'hypoxia-inducing'. Cannon et al, используя мета-анализ, выделили три категории акушерских осложнений, ассоциированных с повышенным риском шизофрении: осложнения беременности, ненормальный рост и развитие плода, осложнения родов. Эти осложнения повышают риск ши-



зофрении в среднем вдвое. Не случайно они входят в структуру модели сосуда с рисками (рис. 1).

Время года, в которое рождается ребенок, также может рассматриваться как фактор риска. Показано, что рождение в



From: Austin, JC and WG Honer (2008) Psychiatric Genetic Counselling for Parents of Individuals Affected with Psychotic Disorders: a Pilot Study. *Early Intervention in Psychiatry* 2:80-89

Рис. 1. Приложение С к публикации Л. Каргер. Модель «сосуда» для описания многофакторной наследуемости

**Первый ряд.** Носитель факторов риска наследуемости, без средовых и защитных факторов — сосуд неполон. В сочетании с акушерскими осложнениями и травмой головы в дальнейшем психическое заболевание развивается при отягощении употребления уличных наркотиков, разрыва отношений, усугубления стрессов. При этом носитель не защищен, а сосуд наполнен и даже переполнен факторами риска.

**Второй ряд.** Психическое заболевание налицо, в совокупности генетических и средовых факторов — сосуд уже полон. Работа с носителем, ориентированная на снижение стресса, прекращение наркотизации, начало психотерапевтического сопровождения, смягчает ситуацию и сосуд остается неполным, хотя ситуация риска сохраняется. Продолжение мониторинга в сочетании с полноценным питанием, коррекционной медикацией, соблюдением режима сна, отдыха и физической нагрузки приводит к защищенности сосуда, остающегося неполным (налицо избегание разрушающего воздействия факторов риска при сохранении факта, что индивид является носителем генной неполадки).

феврале или марте сопряжено с повышением риска психозов. Факторами риска развития психозов, приходящимися на период детства и подросткового возраста, являются также форма вскармливания, травмы детского возраста, употребление марихуаны, миграция, урбанизованная среда. Недавние исследования показали, что иммиграция, пережитая в возрасте 0—4 лет, ассоциирована с самым высоким уровнем риска психиатрических расстройств, причем уровень риска почти втрое превышает риск для мигрантов старшего возраста. Употребление марихуаны также признано средовым фактором риска психозов, главным образом в молодежной среде. Что касается детской травмы, то есть данные, что в возрасте 12 лет сильно повышается риск психотической симптоматики у детей, перенесших буллинг в возрасте 8—10 лет, и у детей с неблагоприятной историей вскармливания.

Автор вводит в арсенал терминов понятие эпигенетики. До недавнего времени этот термин применялся для обозначения связи между «входящими» средовыми данными и биологическим «результатом на выходе». Предполагалось, что регуляция генетического аппарата, как в поколениях, так и под воздействием средовых факторов, может отражать «отсутствующую наследуемость» («missing heritability») шизофрении: доля расстройств, согласно этому представлению, зависит от генетических факторов, но остается скрытой, т. е. недоступной сегодняшним технологиям.

Есть данные об экспоненциальном росте числа публикаций на тему эпиге-

нетики в связи с шизофренией. Есть четкие доказательства, что механизмы эпигенетической природы имеют значение для научной дисциплины нейробиологии поведения. Например, показано, что ген Methyl-CpG Binding Protein2 (MeCP2) связан исключительно с метилированной формой (methylated CpG), независимо от прилегающих последовательностей, и представляет собой ступень подавления экспрессивности данного гена. Мутации гена MeCP2 являются пусковыми для формирования симптоматики синдрома Ретта — формы аутизма девочек/женщин, с проявлениями умственной отсталости и характерным поведением — имитацией непрерывного мытья рук.

Для того чтобы глубже исследовать роль эпигенеза в шизофрении, исследователи обратились к различиям в процессе метилирования между неблагоприятными и нормальными монозиготными близнецовыми парами (гипометилирование представляет собой опасное нарушение структуры ДНК). Ранее было показано, что у пациентов с шизофренией имеет место гипометилирование молекулы ДНК (присоединение метильной группы к цитозину как процесс, регулирующий экспрессивность генома. — *Прим. пер.*), изменяющее мембранные структуры и соответственно экспрессивность гена catechol-O-methyltransferase (COMT) в зоне фронтального кортекса (участвующего в регулировании поведения. — *Прим. пер.*).

В разделе 3 «Драйверы генетического тестирования» автор детально разбирает ответы специалистов на вопросы своей

анкеты (в режиме анонимности). Мотивации к разработке этого опросника следующие.

«...На территории Северной Америки есть несколько мест, куда могут обратиться пациенты или члены их семей, чтобы получить информацию о генетических рисках или мультифакторной наследуемости шизофрении. Однако специалисты службы клинической генетики на вебсайте American College of Medical Genetics не выделяют психиатрическую генетику в особую категорию.

Упомянуты также инновационная клиника, образованная как содружество Центра детского и женского здоровья в Британской Колумбии (Children's and Women's Health Centre of British Columbia), факультета психиатрии университета в Британской Колумбии (University of British Columbia Department of Psychiatry) и Центра the BC Mental Health and Addiction Services (Ванкувер, Канада). Эта клиника предоставляет консультативную помощь в области семейной медицинской генетики, оценивает риски наследуемости различных психиатрических заболеваний, выстраивая работу по принципу «*jar model*».

Сопряженность работы таких консультаций с клинической практикой остается актуальной проблемой, тем не менее в последние годы отмечаются позитивные сдвиги: снижение беспокойства по поводу рисков шизофрении для родственников второй степени родства, понимание проблемы родителями детей, у которых обнаружены генетические нарушения, а также смягчение переживаемых вины, стыда и стигматизации,

укрепление стремления к лечению, мотивации к защитному поведению.

Автор акцентирует внимание на том, что «...в настоящее время все еще нет стандартизированного руководства по клинико-генетическому тестированию, специализирующемуся на психиатрических расстройствах, хотя определенные усилия к этому прикладывает American College of Medical Genetics; также нет информации о том, где можно было бы получить услугу по медико-генетическому консультированию или генетическому тестированию в АРА.

Привлеченные к эксперименту эксперты резко разошлись во мнениях относительно условий, необходимых для проведения тестирования, а также относительно возможных результатов такого тестирования и реальной значимости и полезности такого клинического генетического тестирования применительно к основным заболеваниям психической сферы.

В разделе 4 «Психосоциальные последствия генетического тестирования» автор указывает: «...влияние социальных мнений и практики, а также членов семей представляет собой сферу большой озабоченности в области психиатрической генетики... стигматизация присуща в большей мере именно психическим заболеваниям, нежели другим, так как люди отождествляются в глазах окружающих со своим поведением и образом мыслей, а не с соматической составляющей. Особенно высока степень стигматизации шизофрении по сравнению с другими психическими заболеваниями — такими, как депрессии; и стигма

связана с проблемами человеческой личной слабости, восприятия опасности, или с тенденцией к насилию, с проблемами затрудненной или непредсказуемой социальной коммуникативности, с низкой вероятностью выздоровления.

Повышение стигматизации, связанное с генетической этиологией расстройства, может привести к более долговременному (растянутому) восприятию заболевания, повышению ощущения угрожающей опасности, к стигматизации членов семьи. Стигма может также повысить вероятность того, что «носитель» будет более уступчив и мотивирован в отношении лечения и обращения за помощью.

В этой связи автор указывает, что в США организация the Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) защищает граждан от дискриминации со стороны медицинских страховых компаний и работодателей по результатам генетического тестирования.

## Выводы

Переходя к заключению, автор говорит: «...сегодня имеет место отсутствие консенсуса среди медиков и, особенно среди экспертов, по вопросу целесообразности генетического тестирования на шизофрению. В большинстве клиник генетическое тестирование не предлагается.

...литературные данные показывают, что опросы о влиянии тестирования, которые были проведены среди пациентов, членов их семей, психиатров и исследователей в области генетики психиатри-

ческих и других заболеваний, часто базировались на гипотетических и иногда даже нереалистических ситуациях.

Специалисты в области генетики входят в узкий круг людей, хорошо понимающих смысл тестов и типы результатов, которые они могут дать, и поэтому они гораздо более приспособлены к работе с оценкой риска, они имеют соответствующий клинический опыт, который позволяет проводить сравнения и выдвигать идеи для совершенствования руководств.

Другая группа пациентов и генетических тестов с множественными параллелями относительно шизофрении — область аутистических расстройств the field of Autism Spectrum Disorders (ASDs). Оба типа расстройств обычно диагностируются опросом и наблюдениями (Johnson and Myers, 2007). Аутизм, как известно, высокостигматизирован и, подобно шизофрении, был исторически связываем с «плохим родительством».

Ключевые различия в обстоятельствах, сопутствующих аутистическим расстройствам и шизофрении, касаются: 1) возраста дебюта заболевания, причем рекуррентные (повторяющиеся) риски гораздо выше в семьях, отягощенных аутизмом; 2) отсутствия «высокорискованного» пре-симптоматического состояния в случаях ASD по сравнению с продромальным состоянием в случае шизофрении; 3) разработки устоявшихся руководств по поведенческой терапии детей с ASD.

В плане генетики существует перекрывающееся совпадение: для обоих расстройств характерно более высокое число пораженных мужчин, чем жен-

щин, оба ассоциированы с повышением возраста родителей; оба ассоциированы с CNVs, в некоторых случаях даже в одних и тех же хромосомных позициях (пространственных организациях хромосом), а также теми же путями. Оба расстройства примерно одинаково успешно можно диагностировать посредством генетического тестирования «пораженных» индивидов: CNVs или единичные генные отклонения могут быть связаны примерно в 20% случаев с ASDs по сравнению с оценкой от 1/3 до 1/4 случаев de novo-шизофрении.

По указанным причинам, изучение результатов генетических оценочных тестов на ASDs может обеспечить понимание для подобных усилий в области шизофрении.

Более того, есть исследования заболеваний, сопутствующих психиатрическим заболеваниям, среди индивидов с пороками развития нервной системы, и показано, что около 5% детей, наблюдающихся в генетических клиниках по поводу ASDs или иных поведенческих проблем, в дальнейшем заболевают шизофренией.

Возможно, что CNVs или иные генетические варианты, связанные с шизофренией, могут быть определены у некоторых из таких индивидов.

У участников эксперимента сложились самые разные мнения. Некоторые полагают, что шизофрению не следует никогда обсуждать с такими семьями, поскольку пенетрация в проблему еще низка и результаты еще не валидны. Другие считают, что важно обсуждать риски психозов с семьей, поскольку информация часто вполне доступна онлайн и генетические темы могут быть легко введены в контекст общения и можно таким образом помочь семье понять положение вещей.

Мнение автора: в настоящее время генетическое тестирование не представляется эффективным для исследования природы шизофрении на уровне индивида или семьи, однако настоятельно необходимо продолжать выстраивать инфраструктуру для психиатрического генетического консультирования, создавать руководства для такого тестирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karger L. The genetics of schizophrenia: Possible uses and outcomes of testing. [Электронный ресурс] / Sarah Lawrence College // ProQuest, Dissertations and Theses, 2013. 55 p. URL: <http://search.proquest.com/docview/1430248681?accountid=35419> (дата обращения: 15.03.2014).

## Brief review of dissertation *The Genetics of Schizophrenia: Possible Uses and Outcomes of Testing* by Lisa Karger

*N.B. Florova,*

*staff member of the Fundamental Library information-analytic sector,  
Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia,  
ninaflorova@yandex.ru*

At the time of the release of this publication in 2013 its author Lisa Karger was a private undergraduate student of Sarah Lawrence College (New York, United States) and specialized in "human genetics". The publication highlighted the empirical part of the thesis, namely, an experiment carried out within the framework of the Human Genetics Program, supported by the Grant Special Interest Group (SIG)-Prenatal SIG + SIG-Psychiatric from the national professional society in the field of genetic psychiatry NCGC (National Society of Genetic Counselors). Referring to the professionals of this community, the author explains: "... I study the possibility of clinical genetic testing of patients with schizophrenia in finding the drivers for such testing ... I've prepared a 20-minute questionnaire to discuss your current work and your point of view on this issue, ... in order to assess the selected positions from the point of view of clinical perspectives". Description of the experiment and its results is accompanied by in-depth analysis of various aspects of the problem of genetic testing and the treatment (psychotherapeutic support) of persons with diagnosed schizophrenia and persons at risk of the disease.

**Keywords:** schizophrenia, heritability, predisposition, the diagnostic panel, preventive maintenance, psychosocial aspect, risks.

### REFERENCES

1. Karger L. The genetics of schizophrenia: Possible uses and outcomes of testing. [Электронный ресурс]. Sarah Lawrence College. *ProQuest, Dissertations and Theses*, 2013. 55 p. URL: <http://search.proquest.com/docview/1430248681?accountid=35419> (дата обращения: 15.03.2014).