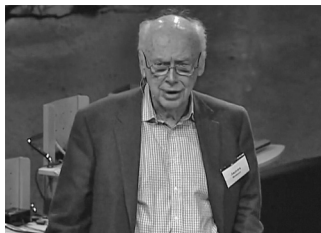


ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ ДЕТСКОМУ ПСИХИАТРУ О ГЕНЕТИКЕ

Robert R. Althoff

На протяжении последних 20 лет детская и подростковая психиатрия достаточно активно пользуется достижениями бихевиоральной и молекулярной генетики. Несмотря на то, что ранее считалось, что в основе некоторых пси-

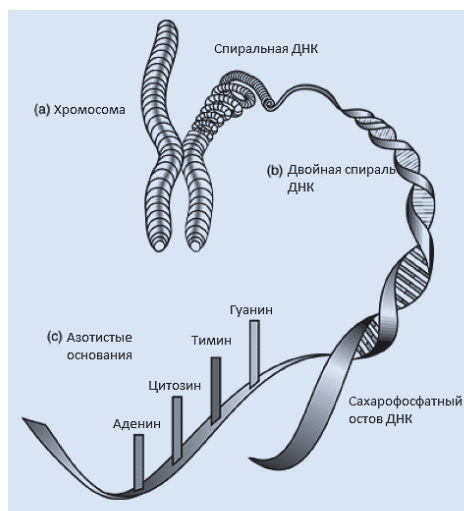


Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик вместе с Морисом Улкинсом в 1962 году получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за исследование структуры ДНК. На http://www.ted.com/talks/james_watson_on_how_he_discovered_dna можно посмотреть видеозапись и прослушать откровенный и веселый рассказ Джеймса Уотсона о том, как они вместе с Фрэнсисом Криком работали над исследованием структуры ДНК (20:54).

хических расстройств, проявляющихся в детском возрасте, лежат такие механизмы, как «фиксация» на определенной стадии развития или «холодные матери», исследования семейственности и наследуемости этих заболеваний привели к тому, что сейчас уже не так модно приводить доводы против биологических основ психопатологии, связанной с развитием. С другой стороны, большинство клиницистов обучались основам генетики, исходя из принципов моногенного, менделевского наследования. Поскольку такой тип наследования – один-ген-одно-расстройство относительно редко встречается в детской психопатологии, создавалось впечатление, что психиатрическая генетика продвигается недостаточно быстро, для того чтобы находить причины психических расстройств детского возраста. Действительно, если бы такие расстройства, как СДВГ, аутизм или биполярное расстройство у детей, вызывались одним геном, то до настоящего времени он уже был бы найден. Наоборот, психические расстройства детского возраста являются яркими примерами сложных признаков. Сложный признак – это

признак, который не является результатом простого менделевского наследования, а, скорее всего, связан с множественными генами (и, по всей вероятности, со многими факторами окружающей среды), действующими совместно.

Для того чтобы помочь разобраться с детской психиатрической генетикой, мы сначала представим основные концепции общей генетики. Это послужит краткой ознакомительной информацией о том, как психиатрические проблемы передаются от родителей их детям. Далее мы обсудим важность обследования семей так, чтобы можно было получить информацию как о генетике, так и о влиянии окружающей среды. Затем мы опишем разные типы научных исследований в генетике и расскажем, как интерпретировать их результаты. Это, естественно,

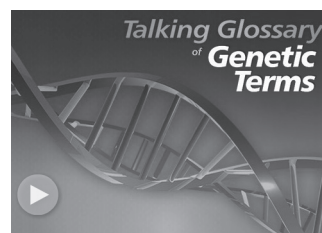


Каждая клетка человеческого тела (за исключением красных кровяных телец) содержит 23 пары хромосом. Хромосомы наследуются: каждый из родителей передает одну хромосому из пары своим детям. (а) Каждая хромосома состоит из плотно сжатой спирали ДНК. При разматывании она обнаруживает (б) знакомую двойную спиральную структуру. Если мы изобразим молекулу ДНК, как скрученную лестницу, то ее стороны (остов) будут состоять из молекул сахара и фосфата, связанных между собой (с) перекладинами, представленными химическими веществами, называемыми азотистыми основаниями – аденин (А), тимин (Т), гуанин (G), и цитозин (С), формирующими связанные друг с другом пары. Расположение в определенном порядке этих оснований вместе с длиной лестницы называются последовательностью ДНК.

приведет к дискуссии о разнице между моногенными (менделевскими) и полигенными (комплексными) болезнями. И наконец, мы поговорим о том, какие генетические тесты для этих расстройств могут применяться в клинической практике, и о том, в каких случаях следует проводить генетическое консультирование.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В ГЕНЕТИКЕ

Центральным для психиатрической генетики является фундаментальное понятие, заключающееся в том, что в ядре клетки на матрице дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в ходе транскрипции синтезируется матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК), затем в процессе трансляции в рибосоме с участием транспортной РНК (тРНК) осуществляется синтез белка. Белки выполняют в клетке определенную работу – транспортируясь через клеточную мембрану внутрь и из клетки, играют роль рецепторов для нейротрансмиттеров, влияя на то, как клетка возбуждается, являются переносчиками информации для других биологических систем и т.п... Эта *центральная догма* биологии о пути передачи информации – ДНК > РНК > белок, является основой других связей, о которых мы будем говорить дальше. Поскольку структура белков в нейронах изначально зависит от основного кода ДНК, функционирование нейронов может зависеть от вариаций этого кода. Более того, поскольку ДНК в каждой клетке (по меньшей мере, по своей структуре) по существу является одинаковым паттерном парного соединения оснований нуклеиновых кислот, для того чтобы установить эти связи, не нужно непосредственно изучать нейроны. ДНК, взятая из любой клетки тела (например, из лимфоцитов крови или эпидермиса внутренней поверхности



Вы не знаете, что означает какой-то термин? На <https://www.genome.gov/glossary/> вы можете найти подробные описания распространенных генетических терминов и иллюстрации к ним.

щеки) позволяет получить представление о последовательности ДНК остальных частей тела. Если бы изменения кода ДНК каким-либо образом влияли на психическое расстройство, мы были бы на шаг ближе к пониманию биологических систем, лежащих в основе этих состояний.

Для того чтобы понять, почему мы исследуем ДНК в детской психиатрии, необходимо объяснить еще одно ключевое понятие. ДНК передается от родителей

АЛЛЕЛЬ

Аллель представляет собой альтернативную форму одного и того же гена (один из пары), расположенного в специфическом участке специфической хромосомы. Такие коды ДНК определяют разные свойства, которые могут передаваться от родителей их потомству. Индивиды наследуют два аллеля каждого из генов, по одному от каждого из родителей. Если оба аллеля идентичны, индивид является гомозиготным по этому гену. Если аллели данного гена отличаются – организм гетерозиготный. В традиционной менделевской генетике аллели могут быть доминантными или рецессивными. В соответствии с этой моделью, если признак определяется только одним геном, организм, гетерозиготный в определенном локусе, и, таким образом, имеющий один доминантный и один рецессивный аллели, проявит доминантный фенотип. Аллели определяют фенотип организма, который представляет собой его внешний вид. Аллели подразделяются на «большие» и «малые» на основании того, какой аллель гена наиболее часто встречается в популяции. Аллели считаются «распространенными», если они встречаются чаще, чем у 1% популяции. В противном случае они относятся к «редким».

детям. ДНК представляет собой двуспиральную молекулу, в которой одна спираль получена от отца, другая от матери. На каждой из этих спиралей или хроматидах находятся последовательности нуклеотидов, некоторые из которых группируются в функциональные единицы или гены, кодирующие первичную структуру белка. Другие части хроматид представляют собой межгенные (или междугенные) участки. Эти участки сами по себе также могут играть важную роль в функционировании белков, вероятнее всего опосредованную. Генные и межгенные участки передаются от родителей к детям. Гены имеют две формы, которые называются *аллелями*. Следовательно, ребенок получает один аллель от его или ее отца, а другой – от матери. Таким образом, если бы можно было определить, что специфические аллели гена связаны с возникновением в семье определенного расстройства, то можно было бы выявить связь между конкретными генами и конкретными расстройствами.

Поскольку одна половина ДНК передается от матери, а другая от отца, это позволило клиницистам и исследователям определить механизмы наследования отдельных моногенных заболеваний. Например, хорея Гентингтона наследуется в связи с увеличением повторов последовательности трёх азотистых оснований в определенном участке генома (4p16.3). Этот участок хромосомы передается по наследству от родителей ребенку, при этом, за счет накопления таких повторов, симптоматика ухудшается в каждом последующем поколении. Учитывая такой механизма наследования, наследуемость сначала была установлена

путем изучения анамнеза семей с болезнью Гентингтона (Рисунок А.12.1). За этим последовало исследование соответствующей хромосомы, после чего был идентифицирован конкретный ген. В соответствии с представленной выше *центральной догмой* этот ген хантингтина кодирует белок хантингтин, который играет роль в патогенезе хорее Гентингтона.

хромосома # 7

короткое плечо p

длинное плечо q

Центромера

длинное плечо q

бэнд # 1
суб-бэнд # 2

область # 3

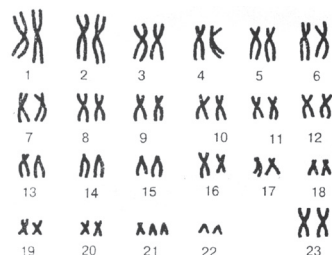
Пример гена:
CFTR

Локализация в хромосоме:
7 q 3 1 . 2

1 2 3 4 5 6
7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 23

ОПИСАНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ГЕНА

При описании локализации в хромосоме используется номенклатура, состоящая из номера хромосомы, за которым следует буква, обозначающая плечо. Хромосомы состоят из двух хроматид и имеют длинное и короткое плечо по обе стороны от центромеры, которая удерживает вместе обе эти хроматиды. Буквой p обозначается короткое плечо (от фр. *petit* – маленький). Для обозначения длинного плеча используется буква q, которая в алфавите следует после p. В номенклатуре после обозначения плеча следуют цифры, которые указывают на область бэнд и суб-бэнд. В случае номенклатуры – 4p16.3 – ген расположен на коротком плече 4-й хромосомы, область 1, бэнд – 6 и суб-бэнд 3. На рисунке ген CFTR (англ., – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный регулятор трансмембранной проводимости) расположен на длинном плече 7-й хромосомы в позиции 7q31.2



КАРИОТИП

Кариотип – это количество и внешний вид хромосом в ядре клетки. Этот термин также используется для обозначения полного набора хромосом в отдельном организме. Кариотипы описывают количество хромосом определенного организма и то, как эти хромосомы выглядят под световым микроскопом: длина, положение, какую позицию занимает центромера, отличия между половыми хромосомами и другие физические характеристики.

НАЗВАНИЯ ГЕНОВ

Генам присваивают имена те, кто их исследует, и часто они имеют яркие названия, как в ситуации, когда ген ассоциирован с хореей Гентингтона, но название гена звучит гентинггин (англ., – *huntingtin*). Название генов обычно пишется строчными буквами курсивом.

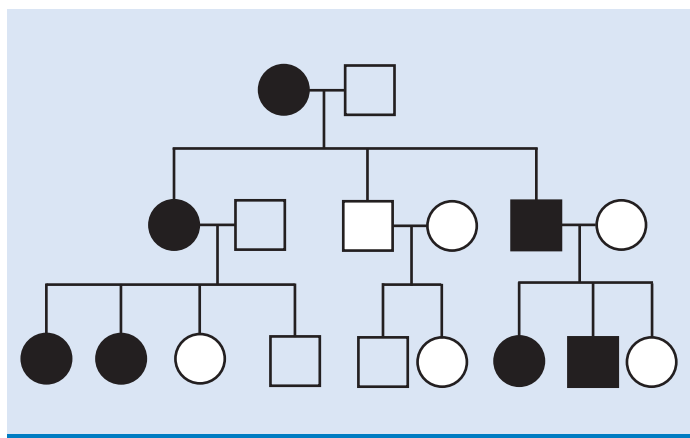


Рисунок А.12.1
Родословная, демонстрирующая наследуемый признак

В родословных кружочками обозначают представительниц женского пола, квадратиками – мужского. Кружочки и квадратики заполняются, если индивид обладает признаком, представляемым в виде диаграммы. Горизонтальными линиями соединяют индивидов составляющих семейные пары, вертикальными линиями обозначают потомство этих пар.

ГЕНЕТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Однако для большинства психических расстройств менделевская модель не подходит. Детские и подростковые психические расстройства связаны с генетикой по одному из трех сценариев, которые не являются взаимоисключающими:

- Гипотеза – *распространенное заболевание – распространенный вариант*
- Гипотеза – *редкий вариант – распространенное заболевание*; и
- Гипотеза *взаимодействия ген-окружающая среда*.

Поскольку каждая из этих гипотез основана на немного отличающихся подходах и по-разному описана в научных публикациях, мы проведем краткий обзор каждой из них.

Гипотеза распространенное заболевание – распространенный вариант

В соответствии с этой гипотезой, психические расстройства детского возраста связаны с накоплением множества распространенных генов, каждый из которых обладает незначительным дополняющим влиянием в отношении проявлений болезни. По этой гипотезе ген, который в другом случае мог быть исключен путем естественного отбора, сохраняется в популяции, поскольку в других условиях окружающей среды и в сочетании с некоторыми другими генами он обладает благоприятными свойствами. Однако когда накапливается достаточное количество аллелей риска, они значительно повышают вероятность развития у ребенка определенного расстройства. Эта гипотеза поддерживается результатами научных исследований, такими, как представили Constantino et al (2010), показавшие, используя количественные критерии, что субсиндромальные аутистические черты обнаруживаются у сиблингов пациентов, страдающих аутизмом. Похожее доказательство были получены для СДВГ. Это указывает на то, что существует семейное накопление генов, влияющих на индивидов, но у одного из них может накапливаться более высокая доза этих генов. Дальнейшую поддержку эта гипотеза получила в научных публикациях по сочетанной аддитивной генетике расстройств (как мы увидим дальше, по результатам «близнецовых исследований» и «полногеномного анализа сложных признаков»). Этому соответствуют относительно небольшие данные, полученные о генах значительно влияющих на психические расстройства детского возраста, при применении метода *полногеномного поиска ассоциаций* (англ. – *genome-wide association studies* (GWAS)).

Гипотеза редкий вариант – распространённое заболевание

Сторонники этой гипотезы полагают, что возникновение распространенных психических расстройств связано с *накоплением в популяции редких мутаций*. В соответствии с этой гипотезой одна или несколько таких редких (частота аллеля менее 1%) мутаций, попадающих на сходный критический путь развития, могут вызвать психическое расстройство в организме ребенка (Hoffman & State, 2010). С помощью этой модели объясняют расстройства, которым свойственно

появление нового состояния в здоровой до этого семье. Это, время от времени, может происходить тогда, когда процесс репликации ДНК и последующее наследование происходит не идеально, приводя к изменению последовательности генов, которая передается ребенку от матери или отца. Такой процесс позволяет передавать ребенку новые мутации. Согласно гипотезе редкий вариант – распространенное заболевание, эти новые мутации становятся проблемой, если они накапливаются. Например, эти редкие варианты представлены в больших количествах в аутистических семьях, где один из индивидов страдает аутизмом (так называемые «симплексные» семьи) (Sebat et al, 2007). Поскольку это новые мутации, которые могут передаваться, они могут оказывать глубокое влияние на каждое последующее поколение, что способствует повышению их концентрации в генофонде. В своей наивысшей концентрации, редкие мутации могут действовать с более высокой степенью вероятности, как менделевские признаки, которые могут быть унаследованы, когда рождается ребенок.

Гипотеза взаимодействия *ген-окружающая среда*

В соответствии с этой гипотезой предполагается, что как распространенные, так и редкие варианты оказывают влияние на проявление психического расстройства у ребенка, если этого ребенка помещают в среду, в которой эти определенные гены проявили себя и, следовательно, могут оказывать вредное воздействие. Как уже упоминалось ранее, какое-то время эта гипотеза была главной в генетике растений, а в научной литературе, посвященной бихевиоральной генетике человека, заняла свое место после публикаций результатов серии исследований, проведенных в начале 2000-х годов Caspi и Moffitt, которые высказали предположение, что некоторые особенности окружающей среды, в которой рос ребенок, подвергают его более высокому риску возникновения заболеваний, в зависимости от их генотипа. Несмотря на то, что успешность воспроизведения этих исследований была разной, они заложили фундамент развивающегося направления эпигенетики и экспрессии генов в детской и подростковой психиатрии.

В следующем разделе мы опишем типы генетических исследований, которые могут встречаться в научных публикациях по детской и подростковой психиатрии, и снова вспомним об этих трех гипотезах.

РАЗНЫЕ ВИДЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, И КАК ИХ ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ

Здесь мы опишем типы генетических исследований, которые, скорее всего, появятся в научных публикациях, и предоставим более подробные данные, касающиеся вопросов, на которые они могут дать ответ. В разделе «в каких случаях показано генетическое тестирование» мы предоставим информацию о специфических генетических тестах.

Семейные исследования

Наиболее фундаментальными в генетике являются исследования семей. Как уже отмечалось ранее, ДНК передается от родителей ребенку. Таким обра-

ВОЗДЕЙСТВИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Воздействие конкретных условий окружающей среды на индивида (символ E) в бихевиоральной генетике распространяется также на все ошибки моделирования, а не только на вариант, измеряющую влияние внешних условий. Для более качественной оценки влияния уникального фактора внешней среды, необходимо прибегнуть к более сложному дизайну исследования, такому как изучение детей близнецов, который описан Boomsma et al (2002). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12415317>

зом, заболевания, при которых вовлечены гены, должны распространяться в семьях или наследоваться. Семейные исследования оказались эффективными в установлении наследуемости почти всех психических расстройств детского возраста. Такого рода исследования требуют получения информации, по меньшей мере, от двух, но чаще всего от трех и более членов семьи, и проведения анализа, позволяющего определить, в какой из семей, по сравнению с другими, наиболее вероятно проявление признака. Конечно, по наследству, т.е. от родителей к детям, передается не только ДНК. Богатство, например, также может наследоваться, но не генетическим путем. Ответственность за семейственность возлагается как на родителей (как на фактор окружающей среды), так и на их гены. В действительности, в

бихевиоральной генетике принято считать, что на признак влияют, по меньшей мере, три фактора:

- Гены (обозначаются символом A)
- Конкретные условия, влияющие на индивида (E)
- Общая среда (обозначаемая символом C) – указывающая на то, насколько одинаковы условия в семье для обоих детей, независимо от их генетического сходства.

В семейных исследованиях нельзя отделить аддитивную генетическую изменчивость (A) от общей среды (C), поскольку они вместе способствуют передаче по наследству заболеваний в семьях. Таким образом, ограничение семейных исследований заключается в том, что они позволяют установить семейственность, но не дают возможности подтвердить наследуемость, до тех пор, пока не будут оценены специфические генетические маркеры или факторы окружающей среды остаются стабильными (Рисунок А.12.2). Для того чтобы отделить общую среду от генетических связей внутри семей, необходимы такие методы исследования, как близнецовый и исследование приемных детей.

Близнецовый метод и исследование приемных детей

Близнецовый метод и исследование приемных детей дают возможность изучить постоянно действующие средовые или генетические факторы, либо те и другие одновременно (в случае исследования близнецов-приемных детей). Исследования приемных детей все еще остаются достаточно редкими, однако позволили глубже понять влияние факторов окружающей среды на изменчивость признаков. Исследования приемных детей проводятся для того, чтобы выяснить, с кем у детей больше сходства – с их биологическими или с приемными родителями. Если дети похожи на приемных родителей в большей степени, чем ожидается при случайном совпадении, то это

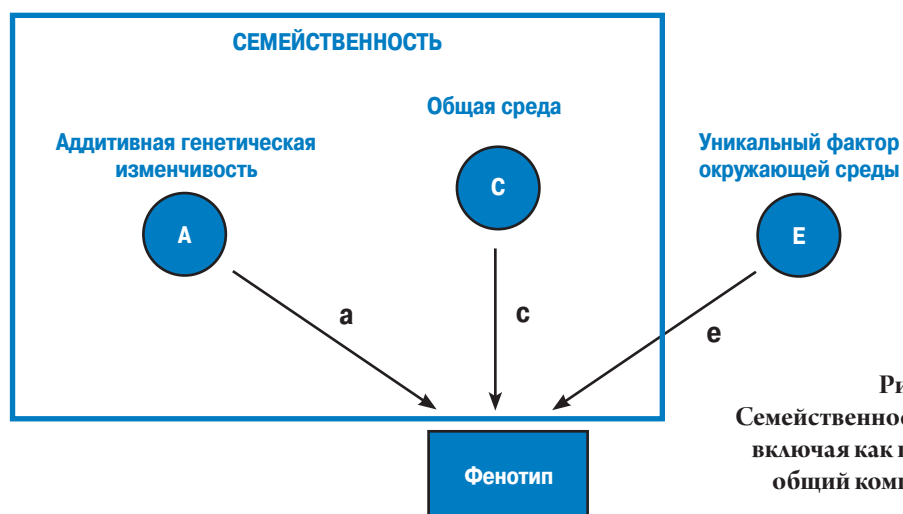


Рисунок А.12.2
Семейственность признака,
включая как генетический
общий компонент среды

указывает на влияние общей среды. Исследования приемных детей, несмотря на то, что они проводятся не так часто, как семейные и близнецовые, продемонстрировали, кроме прочего, связь с общей окружающей средой при антисоциальном поведении и расстройствах личности. Тем не менее, недостаточное количество таких исследований, вероятнее всего, отражает трудности с учетом переменных, связанных с биологическими родителями, когда исследователям не удастся получить необходимую информацию о них (Alsobrook et al, 2002).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАСЛЕДУЕМОСТИ

Наследуемость можно определить, как долю фенотипической изменчивости, обусловленной генетической изменчивостью. «Наследуемость – это статистический показатель, применимый к изменчивости в популяции, а не к индивидам или свойствам, как фиксированным признакам. Высокий показатель наследуемости означает, что генетические факторы в значительной степени отвечают за изменчивость определенного свойства, наблюдаемую в определенной популяции и в определенный момент времени. Это не означает, что генетические факторы играют главную роль в возникновении этого свойства у какого-либо, отдельно взятого индивида» (Rutter et al, 2006).

Наследуемость ниже 0,30 считается низкой, в пределах от 0,30 до 0,60 средней, и выше 0,60 – высокой. Например, наследуемость уровня интеллекта находится в пределах от 0,45 до 0,75 (в зависимости от возраста, увеличиваясь по мере того, как мы становимся старше) и достигает 0,85 при биполярном расстройстве.

Наследуемость можно оценить путем использования удвоенной численной разницы корреляций среди монозиготных и дизиготных близнецов. Так, например, в исследовании обсессивно-компульсивных симптомов у детей, корреляции среди МЗ близнецов мужского пола составила 0,51, тогда как среди ДЗ того же пола – 0,34, что дало в результате показатель наследуемости, равный 0,34 [$2(r_{МЗ} - r_{ДЗ}) = 2(0,51 - 0,34)$] (Hudziak et al, 2004). Нередко, как в данном примере, показатель конкордантности среди МЗ близнецов находится в пределах между величиной показателя конкордантности среди ДЗ близнецов и удвоенным показателем ДЗ близнецов. В таком случае говорят о том, что вовлечены как аддитивная генетическая изменчивость, так и окружающая среда. Для того, чтобы оценить вклад каждой из групп факторов, в близнецовых исследованиях используют моделирование структурными уравнениями, которое предполагает, что аддитивная генетическая изменчивость и общая среда – не поддающиеся измерению, или скрытые переменные, и объясняют взаимоотношения между ними на основе анализа экспериментальных данных (для обзора см. Rijdsdijk & Sham, 2002 <http://bib.oxfordjournals.org/content/3/2/119.long>)

Показатели наследуемости распространенных психических заболеваний детского возраста обсуждаются ниже и представлены в Таблице А.12.1.

В противоположность исследованиям приемных детей, в которых изучается изменчивость окружающей среды, близнецовый метод позволяет осуществить систематическое отделение общей среды от аддитивной генетической изменчивости на основе биологической разновидности типов близнецов. Близнецы либо имеют одинаковый набор всех генов (идентичные или монозиготные близнецы), либо половину совпадающих генов (двуйцовые или дизиготные близнецы), что позволяет сравнивать уровень конкордантности заболевания между монозиготными (МЗ) и дизиготными (ДЗ) близнецами, в качестве основного теста генетического вклада. Если заболевание почти полностью связано с генами, уровень конкордантности

ОНП

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП, англ. Single nucleotide polymorphism, SNP, произносится как «снип») – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид. Поскольку однонуклеотидные полиморфизмы у разных людей отличаются между собой, их можно использовать в качестве источника вариаций генома. На сегодня известно почти 10 миллионов ОНП генома. Исследователи используют их в качестве молекулярно-генетических меток. Если ОНП расположен в кодирующем участке, его вариации могут быть маркером, ассоциирующим ген с заболеванием. Если ОНП находится за пределами гена, они, нередко, все-таки коррелируют с функциями гена через неслучайное распределение – термин, означающий насколько вероятно, что два маркера будут переданы по наследству вместе. Иногда говорят о том, что ОНП свойственна высокая степень неслучайного распределения, что означает, что они большей частью могут заменять друг друга, поскольку степень корреляции очень высока.

среди МЗ близнецов будет в два раза выше по сравнению с ДЗ близнецами, поскольку у МЗ близнецов последовательность ДНК совпадает в 100% случаев, тогда как у ДЗ, в среднем, только в 50%. Это позволяет предполагать, что генетическая изменчивость аддитивна без доказательства генетической доминантности, оценки отклонения и других взаимодействий. С другой стороны, если гены вообще не участвуют, конкордантность среди МЗ и ДЗ близнецов будет одинаковой.

Оценка аддитивного генетического влияния путем использования близнецового метода больше всего соответствует представленной выше модели *распространенный вариант – распространенное заболевание*, в соответствии с которой все генетические влияния в популяции близнецов моделируются вместе. Дополнительным преимуществом близнецовых исследований является то, что они позволяют контролировать генетические последствия, одновременно тестируя специфические воздействия окружающей среды, сравнивая МЗ близнецов, которые конкордантны или дискордантны по определенному признаку. В такой ситуации огромную роль могут играть *новые (de novo)* мутации, так как вполне возможно, что один из МЗ близнецов будет носителем мутации, отсутствующей у других (Ehli et al, 2012); что поддерживает гипотезу – *редкий вариант – распространенное заболевание*. Однако это редко наблюдается

при заболеваниях с высокой наследуемостью. Близнецовый метод исследования может также использоваться для поиска ответа на более сложные вопросы, такие, как гендерные последствия (использование близнецов противоположного пола) и ошибки, связанные с недостоверностью информации. Для более подробного ознакомления с преимуществами близнецового метода (Boomsma et al, 2002).

Исследования гена-кандидата

После того, как семейные исследования установят семейственность, а близнецовые и метод исследования приемных детей определяют наследуемость, ученые могут заняться установлением, какой именно ген отвечает за это. Определение задействованных генов позволит нам разработать и протестировать методы лечения, специфические для конкретных физиологических путей, вовлеченных у

определенных фенотипов. Исследования часто направлены на выявления гена-кандидата, т.е. гена, который предположительно может быть связан по какой-либо причине с проявлением определенного фенотипа. Классическим примером может быть ген *дофаминового рецептора D4 (DRD4)*, который, как видно из названия, кодирует дофаминовый рецептор подтипа D4. Ген DRD4 имеет множество вариантов ассоциированного с ним однонуклеотидного полиморфизма (ОНП), а также локус с *варьирующимся числом tandemных повторов (ВЧТП)*. Это ВЧТП, повторяющийся семь раз фрагмент гена DRD4, часто использовался как маркер синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Исследователи сначала изучали гены дофамина, основываясь на дофаминовой гипотезе СДВГ, которая появилась, главным образом, после получения клинических данных о том, что одним из механизмов действия лекарственных препаратов, используемых в лечении СДВГ (например, психостимуляторы), является ингибирование обратного захвата дофамина. Таким образом, гены рецепторов дофамина были изучены, как гены-кандидаты, и оказалось, что они ассоциируются с СДВГ. Еще один способ установления генов-кандидатов – использование потомков с известными генетическими изменениями, для того чтобы определить участки генов, которые могут быть задействованы. Окончательный способ установления генов-кандидатов – анализ групп сцепления или полногеномное исследование ассоциаций (англ., – genome-wide association studies – или GWAS), описанное ниже, и выбор вероятных «попаданий».

К сожалению, исследования генов-кандидатов стали жертвой целого ряда проблем. Прежде всего, это недостаточное повторение результатов в разных исследованиях. Многие высоко значимые результаты в одной популяции не были воспроизведены в других. В некоторых случаях это могло быть связано с относительным распределением аллелей риска в определенных популяциях – то есть, частота аллелей варьируется в зависимости от расовой принадлежности и географического положения. Такое свойство ОНП может приводить к стратификации популяции – ассоциация определённого гена с заболеванием только из-за того, что и аллель, и заболевание встречаются чаще в данной субпопуляции. Более того, в связи с тем, что в определенный момент времени, как правило, тестируется только один ОНП, существует высокая вероятность того, что именно он и будет выявлен, что, возможно, не произошло бы при изучении всего генома. Многие методы исследования генов-кандидатов не выдерживают поправки на сравнение с полным геномом. Следовательно, многие исследователи предпочитают тестировать только те ОНП, которые были получены при использовании методов, основанных на изучении всего генома, таких, как анализ групп сцепления или полногеномное исследование ассоциаций (GWAS).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Раздел генетики, который изучает структуру и активность генетического материала на молекулярном уровне.

ВАРЬИРУЮЩЕЕСЯ ЧИСЛО ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ (ВЧТП)

ВЧТП – это части генома, содержащие последовательности повторяющихся фрагментов ДНК. Эти фрагменты могут отличаться у разных людей, что делает их маркерами генетической изменчивости.

Анализ групп сцепления

Анализ групп сцепления был первым методом исследований в молекулярной генетике, который давал возможность провести поиск вдоль всего генома и определить, в каком месте хромосомы может находиться локус заболевания. При анализе групп сцепления, по меньшей мере, двое из потомков, а предпочтительнее три и больше, обследуются с целью установления, происходит ли косегрегация частей генома с заболеванием. Ключевой для групп сцепления является идея *идентичности по происхождению* – то есть сопоставление специфических участков ДНК, которые наследуются вместе с заболеванием. Изучая расстояние между

КОСЕГРЕГАЦИЯ

Тенденция к тесной связи между генами и генетическими маркерами и их совместное наследование.

этим участками ДНК, вероятность рекомбинации с учетом определенного расстояния между маркерами, а также предполагаемые генетические связи между членами семьи, полногеномное сканирование можно проводить в относительно

небольшой выборке с относительно меньшим количеством маркеров, которые нужны при проведении полногеномного исследования ассоциаций. Недостатком анализа групп сцепления является то, что пространственная разрешающая способность хромосомы не очень высокая, так что пик сцепления, который мог бы свидетельствовать о важной ассоциации с фенотипом, может содержать под собой много генов. Группы сцепления все еще являются важнейшим инструментом выявления генов – кандидатов для их дальнейшего исследования.

Полногеномное исследование ассоциаций (ПГИА)

Анализ групп сцепления немного вышел из моды с появлением относительно недорогих, основанных на использовании микрочипов, технологий, которые позволяют производить одновременно анализ тысяч или даже миллионов известных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП). ПГИА может маркировать эти известные ОНП вдоль генома и одновременно проводить миллионы тестов ассоциации с исследуемым заболеванием. Поскольку статистический контроль принимает в расчет множественные сравнения всего генома, необходимы большие выборки для того, чтобы добиться статистической мощности, достаточной для выявления ассоциаций. Даже при больших выборках и строгом статистическом контроле, находки ПГИА сложно воспроизвести. Так, например, результаты близнецовых исследований показали, что СДВГ детского возраста имеет аддитивные генетические факторы, отвечающие за 70% вариаций, однако, проведенный недавно метаанализ с использованием более 1,2 млн. ОНП и с участием около 10 тыс. участников не обнаружил значимых генетических ассоциаций (Neale et al, 2010 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928252/>). С другой стороны, другие признаки с высокой степенью наследуемости, такие как рост, вес и сахарный диабет, несмотря на то, что имеют более легко определяемый фенотип, потребовали еще больших выборок, для того чтобы обнаружить ассоциированные гены с помощью ПГИА. Невозможность обнаружения основного гена с использованием ПГИА согласуется с гипотезой распространенное заболевание – распространенный вариант, но поскольку редкие варианты исключены из ПГИА, такие результаты необязательно отрицают гипотезу редкого варианта.

Если, например, в полногеномные исследования включаются вариации числа копий генов (которые представляют собой набор каталогизированных редких вариаций, которые могут быть включены в микрочип) обнаруживаются редкие генетические вариации для СДВГ, аутизма и других расстройств.

Полногеномный анализ сложных признаков (ПГАСП)

Альтернативным способом использования данных о полном геноме является прямое изучение аддитивного влияния гена. Полногеномный анализ сложных признаков, относительно новый метод, использует большие выборки и создает матрицу генетического сходства корреляций среди аллелей из всех измеряемых ОНП среди всех индивидов. Используя степень измеряемого генетического сходства между индивидами и сравнивая ее с вероятностью проявления признака, исследователи могут прямо изучать наследуемость определенного психического расстройства детского возраста. Проведение ПГАСП требует значительно больших выборок, чем традиционные близнецовые методы исследования (~3000), и недавно проведенное сравнение показателей наследуемости расстройств детского возраста, полученных с помощью ПГАСП и с использованием близнецовых методов, продемонстрировало более низкую степень наследуемости при ПГАСП, чем при традиционных близнецовых моделях (Trzaskowski et al, 2013 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3914760/>). Способность изучать наследуемость напрямую с помощью ПГАСП (или других развивающихся методов) без необходимости выборочного исследования близнецов все еще остается волнующим событием. Исследования с использованием полногеномного анализа сложных признаков основаны на гипотезе распространенное заболевание – распространенный вариант и твердо подтверждают ее.

Эпигенетика

Эпигенетика предоставляет дополнительные возможности для психиатрической генетики. Буквально означая «за пределами», «вне» генетики, эпигенетика первоначально использовалась для описания наследуемых изменений генома, не связанных с изменениями последовательности ДНК. К таким изменениям можно отнести метилирование ДНК (присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции С5 цитозинового кольца, что приводит к изменению функции гена) или диацетилирование гистонов (при котором из гистона удаляется ацетильная группа [СОСН₃]), приводящие к изменению экспрессии ДНК. Однако со временем эпигенетика стала означать любые изменения генома, не нарушающие структуру ДНК, но влияющие на экспрессию гена. Как уже отмечалось, изучение последовательности ДНК позволяет открыть вариации аллелей, влияющих на кодирование белков. Белки, выполняют в клетке определенную работу. Таким образом, изменения экспрессии генов с высокой степенью вероятности могут ассоциироваться с нарушением функции

ЭПИГЕНЕТИКА

Этот термин применяется для обозначения наследуемых изменений экспрессии гена, которые не связаны с изменениями последовательности ДНК; изменения фенотипа без изменений генотипа. Другими словами, он означает клеточную и физиологическую фенотипическую изменчивость, вызванную внешними факторами окружающей среды, которые включают и выключают гены и влияют на то, как клетка считывает генетическую информацию, а не изменчивость, вызванную изменениями последовательности ДНК.

нейронов, несмотря на локализацию аллеля в хромосоме. Однако проблемой для эпигенетики является то, что, несмотря на структуру гена, которая остается одинаковой, независимо от исследуемой клетки, экспрессия гена



На https://www.youtube.com/watch?v=9DacJSAM_BA можно прослушать очень увлекательную лекцию на тему «Что представляет собой эпигенетика?», подготовленную Nessa Carey, автором книги «Junk DNA» (29:25).

меняется в зависимости от типа клетки. Таким образом, по экспрессии определенного гена в слизистой оболочке щеки или периферических лимфоцитах нельзя судить об экспрессии этого же гена в участке головного мозга, представляющем интерес для психиатрического фенотипа детского возраста. Тем не менее, имеются некоторые данные о том, что сигнала в периферической ткани может быть достаточно, для того чтобы эпигенетика за пределами головного мозга стала полезной в исследовании психических расстройств детского возраста. В этой сфере пока ведутся активные исследования и, несмотря на это ограничение, эпигенетика является развивающейся областью науки, потому что идея об изменении экспрессии генов без изменения структуры ДНК выглядит весьма привлекательным объяснением того, как могут взаи-

модействовать гены и окружающая среда. Если вы хотите больше узнать об этом, посмотрите, пожалуйста, превосходную и увлекательную лекцию на тему «Что представляет собой эпигенетика?», подготовленную Nessa Carey.

Взаимодействие ген x – окружающая среда

Я использую термин взаимодействие *ген x – окружающая среда* (англ. *gene x environment interplay – GxE*), потому что генетическое влияние не только опосредуется факторами внешней среды, но также может прямо коррелировать с ними. Например, могут быть GxE корреляции, при которых проявление определенного генетического признака более вероятно, если человек попадает в специфическую среду, которая, в свою очередь, еще больше повышает вероятность проявления фенотипа. Такие GxE корреляции распространены в семьях значительно чаще, чем мы себе представляем.

Уже давно известно, что гены и окружающая среда взаимодействуют друг с другом. В некотором смысле, GxE взаимодействия являются основой естественного отбора. Организмы, чья генотипическая экспрессия позволяет им выживать в окружающей среде, в которую они были помещены, будут способны к воспроизведению, передавая свои гены следующему поколению. Elmer Neune, великий ученый, занимавшийся генетикой растений, хорошо понимал это, когда занимался выведением новых сортов пшеницы. Он обнаружил, что в действительности наследуется способ реагирования на определенную среду, при этом определенные сорта пшеницы способны адаптироваться к влажной среде, тогда как другие к засушливой. Именно эта концепция (что определенные аллели нельзя считать хорошими или плохими, благоприятными или аллелями высокого риска, они, скорее, могут стать такими в зависимости от окружающей среды) лежит в основе GxE исследований.

Психиатрическая генетика увлеклась идеей обнаружения специфических причинных аллелей. Когда оказалось, что это не так легко сделать, некоторые исследователи обратились к изучению окружающей среды, как модератора эффекта определенных аллелей риска. Примером может быть исследование, проведенное Caspi, Moffitt и их коллегами, показавшее, что аллель гена фермента моноаминоксидаза А (МАОА) повышает у взрослых риск антисоциального поведения среди лиц, переживших в детстве влияние неблагоприятной обстановки (Caspi et al, 2002). Они также продемонстрировали, что аллель гена транспортера серотонина (5HTTLPR) повышает риск возникновения депрессии у взрослых, с которыми в детстве жестоко обращались (Caspi et al, 2003). И хотя мета-анализы поставили под сомнение величину эффекта, концепция взаимодействия ГхЕ остается на первом плане в психиатрической генетике на протяжении последних 10 лет. В действительности, получен ответ на вопрос «природа *против* воспитания» (англ., nature versus nurture). Почти во всех случаях природа и воспитание работают вместе в направлении проявления психических фенотипов ребенка.

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА, ИЗВЕСТНЫЕ КАК НАСЛЕДУЕМЫЕ

Почти у всех распространенных детских и подростковых психиатрических расстройств или связанных с ними конструктов обнаружен генетический компонент. Несмотря на то, что такое решительное заявление может показаться странным, в разделе DSM-5, посвященном расстройствам детского возраста, нет ни одного расстройства, где тестировалась наследуемость, которое не продемонстрировало бы генетический компонент. Релевантность связанных конструктов иллюстрируется новой диагностической категорией DSM-5 – разрушительное расстройство нарушения регуляции настроения, которое не было протестировано с использованием близнецовых исследований, или ПГАСП, но для таких структурных элементов, как раздражительность и нарушение, относящихся к конструкту разрушительного нарушения регуляции настроения, наследуемость подтверждена. В Таблице А.12.1 представлены показатели наследуемости многих из распространенных психопатологических состояний детского возраста.

Показатели, представленные в Таблице А.12.1, были получены при исследовании семей и близнецов. Однако в ближайшее время может возникнуть необходимость пересмотреть их, учитывая преимущества, которые дает полногеномный анализ сложных признаков и другие прямые методы измерения наследуемости. В целом, при применении полногеномного анализа сложных признаков в отношении выборок близнецов, наследуемость, как правило, ниже при ПГАСП, чем при использовании методологии близнецовых исследований. Для выяснения, связано ли это с недооценкой наследуемости при полногеномном анализе сложных признаков, или ее переоценкой при использовании близнецовой модели, необходимы дальнейшие активные исследования.

Таблица А.12.1 Наследуемость распространенных психических расстройств детского и подросткового возраста по данным близнецовых, семейных исследований, и исследований приемных детей

Расстройство	Наследуемость	Ссылка
Расстройства аутистического спектра	60 – 90%	Posthuma & Polderman (2013)
СДВГ	~70%	Posthuma & Polderman (2013)
Тревога	20-40%	Smoller et al (2009)
Расстройство поведения	39-63%	Bornovalova et al (2010)
Депрессия детского возраста	16-43%	Rice et al (2002)
Разрушительное расстройство нарушения регуляции настроения /раздражительность /дисрегуляция	63-75%	Boomsma et al (2006)
Расстройства обучения	58-65%	Willcutt et al (2010)
Оппозиционно-вызывающее расстройство	21-57%	Hudziak et al (2005)
Обсессивно-компульсивные расстройства	39-41%	Taylor et al (2011)
Синдром Туретта	~77%	Mataix-Cols et al (2015)

Известные наследственные заболевания, имеющие важное значение для детских психиатров

Принимая во внимание то, что многие из известных психических расстройств детского и подросткового возраста включают в себя сложные признаки с полигенетической наследуемостью, мы не забываем о том, что некоторые наследственные заболевания в своей клинической картине имеют психиатрические симптомы (Siegel & Smith, 2011). Дети с такими заболеваниями могут попадать в поле зрения детских и подростковых психиатров в связи с необходимостью коррекции их поведения или для проведения оценки связанной с ними задержки развития. В таких случаях, большое значение имеет также понимание общей клинической картины этих заболеваний. Больше подробностей можно найти на интернет-странице сайта Национального института здоровья США, посвященной наследственным заболеваниям (Genetics Home Reference page of the US National Institute of Health <https://ghr.nlm.nih.gov/>)

Синдром Дауна

Этот синдром описывает набор симптомов, связанных с тремя копиями (трисомия) 21-й хромосомы. Трисомия по 21-й хромосоме часто выявляется при пренатальном плановом обследовании и ассоциируется с поздним возрастом как матери, так и отца. Трисомия по 21-й хромосоме случается с частотой примерно 1:1000 детей, родившихся живыми. Родители чаще всего имеют нормальные кариотипы, и трисомия считается вновь возникшим (*de novo*) отклонением. Трисомия может быть частичной, когда только часть 21-й хромосомы присоединяется к хромосоме другой пары – чаще всего за счет Робертсоновской транслокации. Избыточный материал из дополнительной хромосомы приводит к сверхэкспрессии целого ряда генов, которая может привести к когнитивному фенотипу (Глава С.1).

Непсихиатрические клинические характеристики: При синдроме Дауна отмечаются характерные черты лица (раскосые глазные щели, эпикантальные складки, плоская переносица, маленький рот, относительно большой язык), деформированные ушные раковины, маленький рост и поперечная ладонная складка. Могут наблюдаться также сопутствующие кардиологические (напр., дефект межжелудочковой перегородки), гастроэнтерологические (такие, как болезнь Гиршпрунга, атрезия двенадцатиперстной кишки или глютенная энтеропатия) и другие непсихиатрические медицинские проблемы.

Психиатрические клинические характеристики: У большинства лиц с трисомией по 21-й хромосоме отмечается та или другая форма интеллектуальной недостаточности. Часто имеет место задержка речевого развития. При том, что не обязательно страдает социальная восприимчивость, до 10% лиц с трисомией по 21-й хромосоме удовлетворяют критериям расстройства аутистического спектра. Пациенты подвержены риску возникновения многих психических расстройств детского возраста и неврологических проблем, включая СДВГ, тревогу, депрессию, судорожные припадки и в более позднем возрасте – деменцию.

Диагноз: Кариотип.

Синдром ломкой X-хромосомы

В отличие от трисомии по 21-й хромосоме, которая, как правило, является *de novo* мутацией в клетках зародышевой линии родителей, синдром хрупкой X-хромосомы передается по наследству. В этой связи, данный синдром является наиболее распространенным наследуемым состоянием, приводящим к интеллектуальной недостаточности, встречающимся с частотой примерно 1:4000 родившихся живыми мальчиков и 1:8000 девочек. Как уже отмечалось ранее, патогенез синдрома хрупкой X-хромосомы обусловлен увеличением числа тринуклеотидных повторов – в частности цитозин-гуанин-гуанин (или ЦГГ) повторов в гене

РОБЕРТСОНОВСКАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ

При Робертсоновской транслокации часть акроцентрической хромосомы (хромосомы с одним очень коротким и одним длинным плечом) сливается с другой акроцентрической хромосомой с полной или частичной утратой материала коротких плеч. Поскольку 21 хромосома является акроцентрической, ее длинное плечо редко, но иногда сливается с 14 или 15 хромосомой, создавая несбалансированное количество генетического материала 21-й хромосомы у плода, приводя к синдрому Дауна

FMR1 X-хромосомы. Число повторов накапливается из поколения в поколение. Если количество накопленных повторов увеличивается свыше 200, то это приводит к возникновению клинических проявлений заболевания. Поскольку одна X-хромосома в женских клетках не активна, они реже мужчин страдают этим

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ IN SITU

(англ., – Fluorescence In Situ Hybridization (FISH))

Метод гибридизации, при котором определенные участки генома метятся флуоресцентным маркером, благодаря чему можно идентифицировать изменения структуры ДНК.

расстройством. Такой механизм X-инактивации происходит для того, чтобы с двух копий X-хромосом у женщин не возникало вдвое больше продуктов соответствующих генов, чем у мужчин. Эпигенетические процессы приводят к тому, что в клетках женского организма экспрессия генов будет происходить только в одной из двух X-хромосом. В случае заболеваний, связанных с X-хромосомой, пораженная хромосома обычно неактивна. Однако она все еще может передаваться потомству по материнской линии. Таким образом, мужчи-

ны, получающие пораженную X-хромосому, получают также и пораженный ген FMR1 (Глава С.1).

Непсихиатрические клинические характеристики: Классические признаки могут проявляться только перед половым созреванием, тем не менее, включают в себя макроцефалию, большие оттопыренные уши, длинное узкое лицо и макроорхидизм (у мальчиков). Часто встречается повышенная подвижность суставов, в частности пальцев рук.

Психиатрические клинические характеристики: Мальчики чаще всего демонстрируют некоторую задержку развития – нередко с интеллектуальной недостаточностью, которая грубо коррелирует с количеством имеющихся ЦГГ повторов. Часто нарушается способность к концентрации внимания, коммуникации и социальной прагматике – даже у девочек с незначительной степенью поражения. Нередко наблюдаются аутистические признаки, при этом 1/3 пациентов отвечают критериям расстройства аутистического спектра. Имеют место также другие эмоциональные и поведенческие проблемы.

Диагностика: Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) для определения носительства синдрома ломкой X-хромосомы.

Синдром Уильямса

Синдром Уильямса, который встречается с частотой примерно 1:10 000 родившихся живыми детей, связан с делецией участка 7-й хромосомы, охватывающей примерно 30 генов, участвующих в общем развитии, возникновении дефектов сердечно-сосудистой системы и развитии соединительной ткани.

Непсихиатрические клинические характеристики: Дети с синдромом Уильямса имеют характерные черты лица: широкий лоб, разлет бровей по средней линии, большой рот с полными губами, полные щеки. У них могут быть проблемы с суставами, а также повышенная эластичность кожи и суставов. В зависимости от протяженности делеции, может наблюдаться надклапанный аортальный стеноз сердца.

Психиатрические клинические характеристики: Как правило, отмечается интеллектуальная недостаточность от легкой до умеренной степени, особенно характерны проблемы с наглядно-образным мышлением. Слуховое запоминание и речь могут не страдать. Такие дети могут производить впечатление гиперсоциальной личности, однако они могут не воспринимать тонкие социальные сигналы. Часто наблюдаются симптомы СДВГ, а также тревожных расстройств и нарушений сна.

Диагностика: FISH или микроматричный анализ.

Синдром Прадера – Вилли

Синдром Прадера – Вилли – одно из двух состояний, ассоциированных с делецией участка q11-q13 15-й хромосомы. Синдром Прадера – Вилли чаще всего возникает в том случае, когда у ребенка отцовская копия этого гена делетирована, а материнская копия инактивирована. В противном случае, ребенок мог бы получить две копии 15-й хромосомы матери (так называемая *партеногенетическая дисомия*), либо могла иметь место другая впервые возникшая мутация, инактивирующая гены. В целом, синдром Прадера – Вилли встречается с частотой примерно 1:15 000 родившихся живыми детей.

Непсихиатрические клинические характеристики: Ранние проявления возникают еще в младенческом возрасте, при этом отмечается недостаточность питания, медленный рост, задержка развития и гипотония. В детском возрасте частым симптомом становится булимия, приводящая к ожирению и, в дальнейшем, к сахарному диабету. Отмечаются характерные черты лица, такие как широкий лоб, треугольный рот и миндалевидные глаза. Нередко наблюдается задержка роста с короткими, широкими руками и ногами. Часто замедляется половое развитие, и у таких индивидов недоразвиты гениталии.

Психиатрические клинические характеристики: Интеллектуальная недостаточность от легкой до умеренной степени встречается достаточно часто, но не является универсальным признаком. Большинство проявлений синдрома Прадера – Вилли связано с компульсивным поведением. Наиболее ярким является гиперфагия или компульсивное переедание, однако нередко может наблюдаться дерматилломания, ковыряние пальцем в носу и выдергивание волос. Компульсии не всегда сопровождаются obsessions. Часто имеет место накопительство и обжорство, одновременно с низкой переносимостью фрустрации, особенно при попытках ограничить прием пищи. Проблемы с регулированием эмоций могут сохраняться в подростковом и взрослом возрасте.

Диагностика: метилирование ДНК, ПЦР.

ПЦР

ПЦР или полимеразная цепная реакция – один из методов молекулярной генетики, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов ДНК, которые потом могут быть использованы в тестировании.

Синдром Ангельмана

Зеркальным отражением синдрома Прадера-Вилли является синдром Ангельмана, который поражает также примерно 1:15 000 родившихся живыми детей. В данном случае, имеет место потеря материнской копии гена UBE3A в 15-й хромосоме, в связи с делецией материнской копии гена или другими его наследуемыми мутациями.

Непсихиатрические клинические характеристики: нередко судорожные припадки, возникающие в первые два года жизни. Может наблюдаться гипопигментация кожи и волос, а также грубые черты лица по мере взросления.

Психиатрические клинические характеристики: Наиболее ранние проявления – задержка развития и интеллектуальная недостаточность. Для детей с синдромом Ангельмана характерно специфическое счастливое выражение лица, слишком частый смех без повода, иногда сопровождающийся хаотичными движениями рук. Имеет место социальная расторможенность, часто нарушен сон.

Диагностика: метилирование, ПЦР и/или анализ специфических мутаций UBE3A.

Синдром Ретта

Являясь результатом мутации в гене MECP2, синдром Ретта встречается с частотой 1:8500 родившихся живыми детей, почти исключительно у девочек. Ген MECP2 расположен в локусе Xq28 I и является сцепленной с X-хромосомой доминантой. Большинство мальчиков с этой мутацией умирают еще в период беременности или в младенческом возрасте.

Непсихиатрические клинические характеристики: Обычно данный синдром характеризуется легкой задержкой или нормальным развитием до 6 – 18 месяцев, после чего пропадают ранее приобретенные двигательные, речевые и другие навыки, и развивается глубокая задержка развития, аутистические черты и характерная потеря целенаправленных движений рук. Эти движения замещаются однообразными, стереотипными потираниями, заламыванием, хлопающими или моющими движениями рук. К сожалению, возможна потеря большинства двигательных функций. Очень часто наблюдаются судорожные припадки.

Психиатрические клинические характеристики: На 6 – 18 месяце жизни появляются самые ранние проявления задержки развития, в результате которых затрудняется или совсем пропадает, речь. Вместе со стереотипными движениями рук, могут присутствовать нарушения сна, а также раздражительность и поведение, напоминающее аутизм.

Диагноз: Генетическое секвенирование гена MECP2.

Синдром делеции хромосомы 22q11.2

Делеция хромосомы 22q11.2 происходит относительно часто, показатель оценивается в 1:4000 детей, родившихся живыми, хотя может недооцениваться из-за широкого разнообразия проявлений синдрома. Потеря гена ТВХ1 может быть ответственна за большинство непсихиатрических характеристик, тогда как утрата гена СОМТ, который кодирует белок, участвующий в обмене катехоламинов, может приводить к возникновению психиатрических симптомов.

Непсихиатрические клинические характеристики: Эти характеристики чрезвычайно вариабельны, включая такие симптомы, как врожденная расщелина губы и неба («заячья губа» и «волчья пасть»), дефект межжелудочковой перегородки, аплазия тимуса, велокардиофациальный синдром, в состав которого входят такие признаки, как гипертелоризм, узкие, косо расположенные глазные щели, висящие веки, седловидная деформация носа и маленький рот.

Психиатрические клинические характеристики: Также крайне вариабельны. Может иметь место пограничная или легкая умственная недостаточность. В раннем возрасте могут присутствовать проблемы с вниманием, тревога или социальная отгороженность. Многие дети удовлетворяют критериям диагностики расстройств аутистического спектра. Очень часто у таких детей наблюдаются психотические расстройства.

Диагностика: FISH для делеции 22q11.

Другие

Существуют и другие синдромы, о которых также необходимо знать. В частности, такие, как *синдром Тернера* – полное отсутствие одной хромосомы, либо наличие дефекта в одной из X- хромосом, ответственное за маленький рост и, возможно, интеллектуальную недостаточность; синдром *Смит-Магенис* – ассоциированный с потерей гена RAI1 в 17-й хромосоме и характеризующийся нарушением сна, маленьким ростом, вспышками гнева, саморазрушительным поведением – ребенок кусает руки, выгрызает ногти; *делеция или дупликация 16p11* – предрасполагающая к возникновению аутизма, эпилепсии, шизофрении и интеллектуальной недостаточности.



Прослушать рассказ Роберта Пломин (Robert Plomin) из Института психиатрии (Королевский колледж, Лондон) о некоторых социальных проблемах, связанных с бихевиоральной генетикой можно на <https://www.youtube.com/watch?v=TUCkyILAxK0> (45:15)

КОГДА НЕОБХОДИМО ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ?

Часто звучит вопрос: «Учитывая то, что нам на сегодня известно о психиатрической генетике, играет ли какую-либо роль генетическое тестирование при распространенных расстройствах?». В целом, в большинстве психических расстройств детского возраста, генетическое тестирование не играет главную роль. Несмотря на быстрое увеличение числа коммерческих компаний, которые проводят тестирование буккальных мазков или образцов слюны, позволяющее установить генотип, прогностические данные для распространенных генетических маркеров пока не приносят большой пользы психиатрам. На самом деле, это кажется абсурдным – платить большие суммы за информацию о неспецифических генетических маркерах, которые могут повышать или снижать риск на 1%. Особенно неразумно платить такие большие деньги, когда более полезная информация может быть собрана с помощью научно обоснованного клинического обследования пациентов и документов, касающихся их семейного анамнеза. Тем не менее, генетическое тестирование показано при наличии двух или более, из перечисленных ниже, условий:

- Наличие врожденной патологии одновременно нескольких систем (например, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, в легких)
- Наличие интеллектуальной недостаточности
- Наличие необычных или аномальных черт лица
- Наличие патологии у нескольких членов семьи.

На данный момент генетическое тестирование не играет ведущей роли при большинстве распространенных психических расстройствах детского возраста.

Это раньше рекомендовалось, чтобы в таких ситуациях определять кариотип пациента и, возможно, проводить FISH-тестирование (Tsuang et al, 2000). Однако после этих рекомендаций вышли в свет другие руководства, кроме

того значительно продвинулись вперед генетические технологии. На данный момент, при интеллектуальной недостаточности, расстройствах аутистического спектра и множественных врожденных аномалиях рекомендуется начинать с хромосомного микроматричного анализа, а не стандартного или расширенного кариотипирования (Miller et al, 2010). Если выявляется генетическая аномалия, то после этого для ее подтверждения необходимо обследовать родителей. Если микроматричный анализ не выявляет хромосомной аномалии, но клинические признаки указывают на наличие генетического заболевания, могут быть проведены более специфические тесты (например, тестирование отдельных генов, FISH-диагностика ломкой X-хромосомы или метилирование ДНК). Однако даже микроматричные методы могут со временем быть заменены технологиями исследования последовательности ДНК

СОСТАВЛЕНИЕ КАРТЫ ЭКЗОМА

Этот процесс позволит составить карту участков ДНК, которые транскрибируются на матричную РНК после того, как интроны удаляются в процессе сплайсинга РНК. Считается, что экзоны, вероятнее всего, связаны с участками, кодирующими белок.

следующего поколения, которые позволяют составить карту буквально каждого спаривания оснований в геноме (или экзоме) индивида.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В ПСИХИАТРИИ

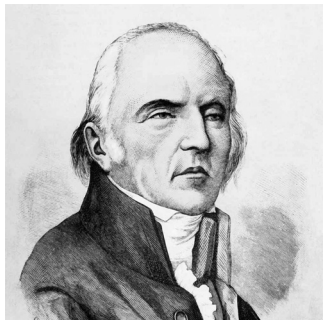
Понимание того, как генетика влияет на психиатрическую симптоматику, может иметь важные последствия для диагностики и оказания помощи пациентам (Finn & Smoller, 2006). Если возникает необходимость в генетическом консультировании, следует принять во внимание следующие моменты: во-первых, консультирование начинается с точного диагноза. Тщательно собранный анамнез и соматическое обследование клинических характеристик известных состояний может указывать на определенный диагноз, который затем может быть использован для информирования родителей до проведения консультирования. Обучение пациентов и их родителей, касается ли это общих генетических понятий или конкретно предполагаемого генетического синдрома, начинается психиатром или врачом первичной помощи. Врача первичной помощи необходимо проинформировать, с тем чтобы скоординировать тестирование и консультирование. Во-вторых, генетическое консультирование может быть предложено до назначения тестирования. Направляющий врач должен проинформировать родителей, что результативность такой оценки, особенно в случае аутизма и задержки развития, вероятно, может быть невысокой. После это следует рассмотреть возможность оценки, при этом вначале следует использовать тесты с наиболее высокой результативностью.

Генетическое консультирование должно проводиться в рамках клинической генетической консультации и включать в себя подтверждение диагноза, сбор семейного анамнеза, оценку интеллектуальных и эмоциональных способностей членов семьи, оценку бремени и выгоды от тестирования и составления поэтапного плана действий (Schaefer & Mendelsohn, 2013; Finn & Smoller, 2006). Необходимо также обсудить риски повторного проявления аномалии (вероятности того, что у другого потомка может возникнуть такое же заболевание). Должно быть предоставлено консультирование недирективного характера, для того чтобы содействовать в принятии решений, касающихся вариантов устранения причин повторного возникновения заболевания. Генетическое консультирование может быть полезно для тех, кто обращается с соответствующей просьбой, однако очень мало эмпирических данных относительно того, кто должен получать такое консультирование, когда он должен получать его, и кто должен его проводить. Существует явная потребность в проведении систематических исследований в этой области, которые, предположительно, могут указать на необходимость расширения базы знаний о генетическом тестировании (Finn & Smoller, 2006).

Учитывая растущее значение генетики, детским и подростковым психиатрам необходимо все больше ориентироваться в генетических проблемах, для того чтобы понимать значимость результатов научных исследований, чтобы уметь объяснить эти понятия пациентам и их родственникам, и, при случае, направлять их на генетическое консультирование. Изменения генетических технологий, научных концепций и рекомендаций происходят очень быстро, и будут происходить еще быстрее по мере того, как новые технологии будут становиться дешевле и доступнее.

ВЫВОДЫ

Мы описали основные положения психиатрической генетики для детских и подростковых психиатров. Центральная концепция заключается в том, что наследуемые признаки, переданные от родителей к ребенку, взаимодействуют с его окружающей средой, посредством чего формируется связанная с развитием



ЖАН БАТИСТ ЛАМАРК
(1774-1829) –

французский биолог, разработал теорию эволюции, которая включала идею, что признаки могут приобретаться и затем передаваться потомству. При его жизни теория Ламарка не была удостоена большого научного внимания и поддержки, однако интерес к ней возрос в последнее время. Формы «мягкого» или эпигенетического наследования среди организмов считаются неоламаркистскими по своей природе. «Идеи Ламарка не утратили своей актуальности... Наследование приобретенных признаков – одна из тех идей, которыми будут восхищаться вечно. Это выглядит таким правильным. Если бы наследование могло быть только ламаркистским, эволюция была бы упорядоченной и эффективной». (Hull DL (1984). Lamarck among the Anglos. Introduction to Lamarck's Zoological Philosophy. University of Chicago Press).

психопатология. Несмотря на то, что большинство психических расстройств детского и подросткового возраста, вероятнее всего, полигенны и вызываются аддитивным влиянием многих, повышающих риск, генов, определенные расстройства ассоциированы с редкими вариантами и влиянием одного гена. Многие из этих моногенных (или связанных с одним участком хромосомы) расстройств представлены выше и сопровождаются описанием психиатрических и непсихиатрических клинических характеристик. Факторы окружающей среды могут оказывать влияние на гены, включая и выключая их через эпигенетические процессы. Детским и подростковым психиатрам, возможно, придется объяснять эти концепции пациентам и их родственникам и, время от времени, направлять их на генетическое консультирование. Изменения генетических технологий, научных достижений и рекомендаций происходят очень быстро, и, возможно, будут происходить еще быстрее по мере того, как *технологии секвенирования нового поколения* будут становиться дешевле и доступнее.

Приложение А.12.1

УПРАЖНЕНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ
МАТЕРИАЛА И САМОКОНТРОЛЯ

Вопросы с выбором варианта ответа из предложенных:

- A.12.1 Большинство психических расстройств детского и подросткового возраста:
- A. Не наследуются
 - B. Наследуются по Менделевской модели
 - C. Наследуемые моногенные заболевания
 - D. Наследуются, но с участием многих генов
 - E. Вызваны впервые возникшими (*de novo*) мутациями
- A.12.2 Нить ДНК в хромосоме называется:
- A. Хроматид
 - B. Аллель
 - C. Центромера
 - D. Нуклеотид
 - E. Основание
- A.12.3 Для гена, локализованного в коротком плече 7-й хромосомы, область 3, бэнд 1, суб-бэнд 2, будет использована следующая номенклатура:
- A. 7q31.2
 - B. 3p71.2
 - C. 2p31.7
 - D. 7p31.2
 - E. 1q2.3.7
- A.12.4 Количество и внешний вид хромосом называется:
- A. Фенотип
 - B. Аллели
 - C. Геном
 - D. Экзом
 - E. Кариотип
- A.12.5 Наследуемость устанавливается с помощью:
- A. Семейных исследований
 - B. Близнецовых исследований и исследований приемных детей
 - C. Исследований гена-кандидата
 - D. Анализа групп сцепления
 - E. Полногеномного исследования ассоциаций
- A.12.6 Косегрегация, это:
- A. Аддитивный эффект поврежденных генов
 - B. Повтор участков ДНК
 - C. Результат влияния внешней среды на экспрессию гена
 - D. Тенденция к совместному наследованию тесно связанных между собой генов
 - E. Тенденция однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) находить совпадение.

- A.12.7 Синдром ломкой X-хромосомы вызывается:
- Трисомией по X-хромосоме
 - Делецией 15-й хромосомы
 - Делецией участка 7-й хромосомы
 - Одной X-хромосомой, без парной X- или Y- хромосомы
 - Увеличением числа тринуклеотидных повторов в X-хромосоме
- A.12.8 Генетическое тестирование:
- Рекомендовано детям с СДВГ
 - Помогает подобрать правильное лечение каждому отдельному ребенку
 - Не рекомендовано при большинстве распространенных психических расстройств детского возраста
 - В большинстве случаев ослабляет тревогу у родителей
 - В наше время легко доступно в большинстве стран
- A.12.9 Общее для синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана то, что они:
- Ими преимущественно страдают девочки
 - Вызываются делецией участков 15-й хромосомы
 - Включают в себя накопительство еды
 - Вызываются изменениями в X-хромосоме
 - Легко выявляются с помощью анализа кариотипа
- A.12.10 Гипотеза редкий вариант – распространённое заболевание предполагает, что:
- Распространённые психиатрические расстройства связаны с накоплением редких мутаций
 - Распространённые психиатрические расстройства обусловлены добавлением множественных распространённых аллелей риска
 - Распространённые заболевания, редко имеют генетическую этиологию
 - Гены и факторы окружающей среды взаимодействуют через эпигенетические механизмы
 - Для установления генетической этиологии нужны полногеномные исследования ассоциаций
- A.12.11 Центральная догма биологии утверждает, что:
- Все живые существа состоят из клеток
 - ДНК содержится только в ядре клеток
 - РНК → ДНК → белок
 - ДНК → РНК → белок
 - ДНК – это двойная спираль

ОТВЕТЫ:

- | | |
|---------|----------|
| A.12.1 | Ответ: D |
| A.12.2 | Ответ: A |
| A.12.3 | Ответ: D |
| A.12.4 | Ответ: E |
| A.12.5 | Ответ: B |
| A.12.6 | Ответ: D |
| A.12.7 | Ответ: E |
| A.12.8 | Ответ: C |
| A.12.9 | Ответ: B |
| A.12.10 | Ответ: A |
| A.12.11 | Ответ: D |